

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1909-1910. — N° 85

TRAVAIL DES LABORATOIRES DE PHYSIOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE CHIMIE DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE DE LYON

RECHERCHES

SUR LE

CHROMOGÈNE URINAIRE

ET LA

COULEUR D'ORIGINE SKATOLIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 27 Juin 1910

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Claude GAUTIER

Né le 10 avril 1883, à Lyon,

Chef de travaux de physiologie à la Faculté de Médecine de Lyon



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Juin 1910

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. LÉPINE
Cliniques chirurgicales		TEISSIER
Clinique obstétricale et Accouchements		BARD
Clinique ophtalmologique		PONCET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		JABOULAY
Clinique des maladies mentales		FABRE
Clinique des maladies des enfants		ROLLET
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS
Physique médicale		PIERRET
Chimie médicale et pharmaceutique		WEILL
Chimie organique et Toxicologie		POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique		CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		HUGOUNENQ
Anatomie		MOREL
Anatomie générale et Histologie		BEAUVISAGE
Physiologie		GUIART
Pathologie interne		TESTUT
Pathologie et Thérapeutique générales		RENAUT
Anatomie pathologique		MORAT
Médecine opératoire		ROQUE
Médecine expérimentale et comparée		COLLET
Médecine légale		PAVIOT
Hygiène		POLLOSSON (M.)
Thérapeutique		ARLONG
Pharmacologie		LACASSAGNE
		COURMONT (J.)
		PIC
		FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM. DOYON
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS,
Pathologie externe	VALLAS,
Maladies des voies urinaires	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL	agré
Propédeutique chirurgicale	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND, ag.	—
Accouchements	COMMANDEUR —	—
Matière médicale	MOREAU —	—
Embryologie	REGAUD,	—
Anatomie topographique	PATEL —	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
SAMBUC	REGAUD	J. LÉPINE	NOGIER
COURMONT (P.)	COMMANDEUR	LESIEUR	LATARGET, ch...
CHATIN	GAYET	Etienne MARTIN	BÉRIEL, ch...
VILLARD	NEVEU-LEMAIRE	LAROYENNE	BRETIN, ch...
TIXIER	PATEL	VORON	THEVENOT, ch...

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. FLORENCE, Président; MOREL, Assesseur,

MM. LÉPINE (J.) et NOGIER, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MONSIEUR J.-P. MORAT

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine
de Lyon

Respectueusement

Je dédie ce travail.

M. le professeur DORON m'associa à ses recherches sur la coagulation du sang. Avec lui, sous sa direction, il m'a été donné d'étudier et de publier un certain nombre de faits. Je lui en garde une réelle reconnaissance.

M. le professeur PORCHER m'accueillit généreusement à son laboratoire de l'Ecole vétérinaire. Puisse ce travail, dont il a suivi pas à pas le développement et qui doit beaucoup à ses conseils et à ses enseignements, lui donner quelque satisfaction.

M. E. COUVREUR, chargé de cours à la Faculté des sciences de Lyon, m'initia à la physiologie. Il est demeuré mon ami. De nos travaux en commun, je garde le meilleur souvenir.

A mes bien chers amis et collaborateurs A. MOREL, professeur de chimie organique et toxicologie, TH. NOGIER, professeur agrégé de physique à la Faculté de médecine, CH. HERVIEUX, chef de service de chimie à l'Ecole vétérinaire, M. FAVRE, médecin des hôpitaux de Lyon, j'adresse, à l'occasion de la soutenance de cette thèse, mon plus cordial hommage.

A mon jury de thèse : M. le professeur FLORENCE, correspondant de l'Académie de médecine, M. le professeur A. MOREL, MM. les professeurs agrégés J. LÉPINE et TH. NOGIER, je présente mes meilleurs remerciements.

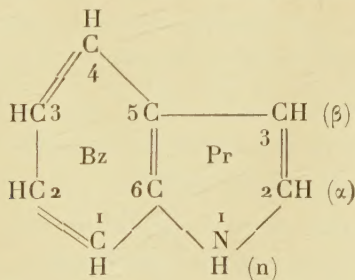
C. G.

Von keinem von den Spaltungsprodukten des Eiweisses ist die Entstehung und die successive Umsetzung bis zur Ausscheidung durch die Niere so wohl bekannt als wie gerade von diesen (Phenol, Indol, Skatol), durch die Fäulniss im Darne entstehenden Substanzen.
(M. NENCKI. — *Zur Kenntniss der Fäulnissprocesse*).

INTRODUCTION

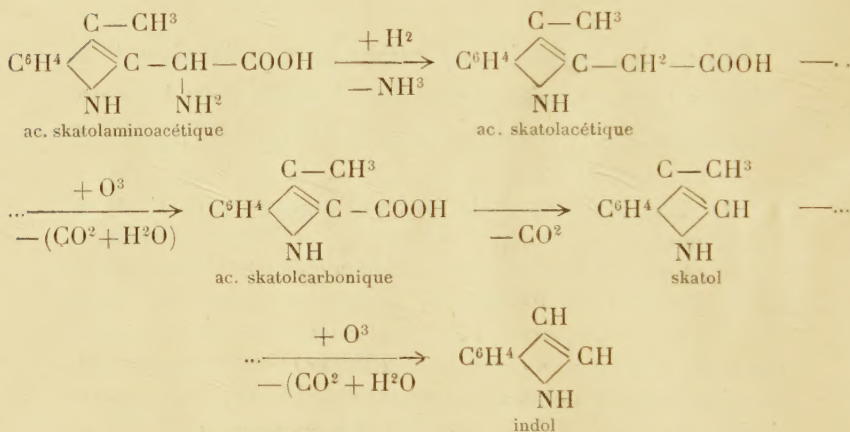
Parmi les produits extrêmes auxquels aboutit la désagrégation des matières albuminoïdes dans les voies digestives, les corps du groupe de l'indol¹ forment une

¹ Je rappellerai que l'indol est, chimiquement, constitué par l'accolement d'une molécule de benzène et d'une molécule de pyrrol et que, conformément au schéma ci-dessous, dans la formule de l'indol on désigne les atomes de carbone du noyau pyrrolique par le symbole Pr 1, 2, 3, ceux du noyau benzénique par Bz 1, 2, 3, 4, 5, 6 (*Baeyer et Fischer*) ; autrefois, les deux positions les plus importantes du pyrrol, Pr 2 et Pr 3, étaient désignées par α et β , la position Pr 1 par αz ou n .

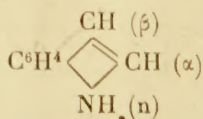


L'indol donne des dérivés par substitutions ; celles-ci sont

série remarquable. *Nencki* [71] (1889) eut la vision anticipée et presque exacte de la filiation qui relie les uns aux autres les éléments de cette série. Pour ce célèbre chimiste, la plupart des molécules albuminoïdes devaient renfermer, outre les chaînons acycliques, trois groupements aromatiques : celui de la phénylalanine, celui de la tyrosine et celui, hypothétique, de l'acide skatolaminoacétique. De l'acide skatolaminoacétique devaient dériver, par des réactions très simples, l'acide skatolacétique, l'acide skatolcarbonique, le skatol et l'indol :



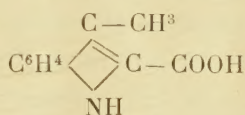
effectuées soit dans le noyau benzène, soit dans le noyau pyrrol, et leur lieu est défini par la désignation, conforme à la nomenclature ci-dessus, du ou des sommets intéressés. Si l'on ne considère, comme nous le ferons ici, que les substitutions portant sur le noyau pyrrol, il est plus simple d'écrire en abrégé la formule de l'indol de la façon suivante :



Hopkins et *Cole* [54] (1903), ayant préparé à l'état pur le tryptophane, un des produits de la digestion, surtout trypsique, des albuminoïdes, trouvèrent que ce corps fournit de l'acide skatolacétique par putréfaction anaérobie, de l'acide skatolcarbonique, de l'indol et des traces de skatol par putréfaction aérobie, du skatol par fusion avec de la potasse ; entre les deux formules possibles du corps obtenu par eux, acide indolamino-propionique ou acide skatolaminoacétique, *Hopkins* et *Cole* optèrent pour la seconde.

Les idées de *Nencki* parurent absolument confirmées.

Cependant, dès 1888, *Wislicenus* et *Arnold* [117] avaient réalisé au moyen de la phénylhydrazone de l'acide propionylformique ou butanone 2 oïque $\text{CH}^3 - \text{CH}^2 - \text{CO} - \text{CO}^2\text{H}$, la synthèse du véritable acide skatolcarbonique



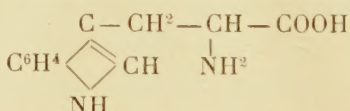
et constaté que cet acide ne présente pas les mêmes caractères que l'acide skatolcarbonique des *Salkowski* [101] (1880) auquel on attribuait la même formule.

En 1903, *Ellinger* et *Gentzen* [28] montrèrent qu'aux dépens du tryptophane introduit directement dans le gros intestin du lapin, il se forme en abondance de l'indol (appréciable par l'indoxylurie consécutive) sans qu'on puisse déceler la formation intermédiaire de skatol (appréciable par la réaction du rouge skatolique dans les mêmes urines), comme l'exigerait pourtant la réalisation effective du schéma de *Nencki*. L'année

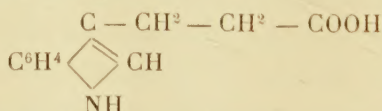
suivante, *Gentzen*, après injection directe de skatol dans le gros intestin du lapin, ne trouva dans les urines de l'animal que des traces ou pas du tout d'indoxyle. Dans leurs recherches sur le chromogène urinaire qui fait suite à l'administration de skatol, par la bouche ou sous la peau, *Porcher et Hervieux* [87] (1905) ne constatèrent non plus aucune formation d'indoxyle aux dépens du skatol. Ce dernier, dans l'organisme ne donne donc pas naissance à de l'indol.

Les données de l'expérience physiologique ne concordaient pas avec la série des déductions chimiques de *Nencki*. La synthèse chimique, de son côté, n'allait pas tarder à modifier, en démontrant leur nature exacte, la conception qu'on avait des trois premiers composés du schéma de *Nencki*.

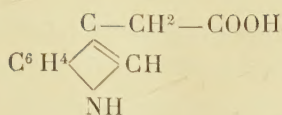
Dans sa thèse, *Gentzen* [41] (1904), élève d'*Ellinger*, dit que la formation des corps du groupe de l'indol se comprendrait tout aussi simplement si l'on attribuait au tryptophane, au lieu de la constitution de l'acide skatolaminoacétique, celle de l'acide indolaminopropionique :



L'acide skatolacétique de *Nencki* serait alors l'acide indol pr 3 propionique :

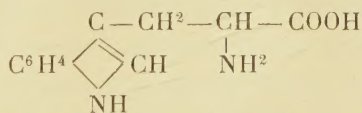


et l'acide skatolcarbonique de *E. et H. Salkowski* l'acide indol pr 3 acétique.



Le skatol pourrait aussi bien provenir de l'acide indolacétique que de l'acide skatolcarbonique, par perte de CO^2 .

En 1904, *Ellinger* [25] fait la synthèse de l'acide indol pr 3 acétique au moyen de la phénylhydrazone de l'acide β aldéhydropropionique (ou butanal 1 oïque 4 : $\text{CHO} - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CO}^2\text{H}$) et démontre son identité avec l'acide skatolcarbonique des *Salkowski*. En 1905 [26], le même auteur fait la synthèse de l'acide indol pr 3 propionique au moyen de la phénylhydrazone de l'acide γ aldéhydobutyrique (ou pentanal 1 oïque 5 : $\text{CHO} - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CO}^2\text{H}$), et l'identifie à l'acide skatolacétique de *Nencki*. Enfin, en 1907, *Ellinger* et *Flamand* [29] montrent que le tryptophane racémique, obtenu synthétiquement au moyen de l'acide indolyl α benzoylaminoacrylique, est bien l'acide indol pr 3 aminopropionique et répond à la formule



Réduites à l'essentiel, les notions expérimentales que nous possédons actuellement sur l'évolution biologique du tryptophane et des corps de plus en plus simples qui en dérivent peuvent donc se résumer comme il suit :

Le tryptophane fait partie d'un grand nombre de

molécules protéiques ; attaqué par les bactéries, ce corps donne de l'acide indol pr 3 propionique, de l'acide indol pr 3 acétique, un peu de skatol et de l'indol ; au cours de la digestion normale des albuminoïdes, le tryptophane est mis en liberté dans l'intestin, sous l'action de la trypsine ; l'injection hypodermique, l'ingestion de tryptophane déterminent l'apparition dans les urines d'acide kynurénique ; mais si le tryptophane est injecté dans le gros intestin, cette injection est suivie d'une forte indoxylurie, sans excrétion concomitante de chromogène skatolique.

On a peu étudié le sort physiologique de l'acide indol pr 3 propionique.

Il n'en est pas de même de l'acide indol pr 3 acétique ; ce dernier, dont on a signalé la présence dans l'intestin, n'est autre que l'acide skatolcarbonique des *Salkowski*, et *E. Salkowski* [97] a depuis longtemps (1884) fait connaître ses réactions et démontré que ce corps passe tel quel, au moins en partie, dans les urines. *C. A. Herter* [48] (1908) a fait de l'acide indolacétique des urines le chromogène de l'uroroséine.

Le skatol, dont l'existence dans le contenu normal du gros intestin est amplement démontrée, détermine, après injection hypodermique ou ingestion, le passage dans les urines d'un chromogène de nature peu connue, ^{donnant}, sous l'action des réactifs, ~~donnant~~ du rouge skatolique, qui, pour beaucoup, serait identique à l'uroroséine.

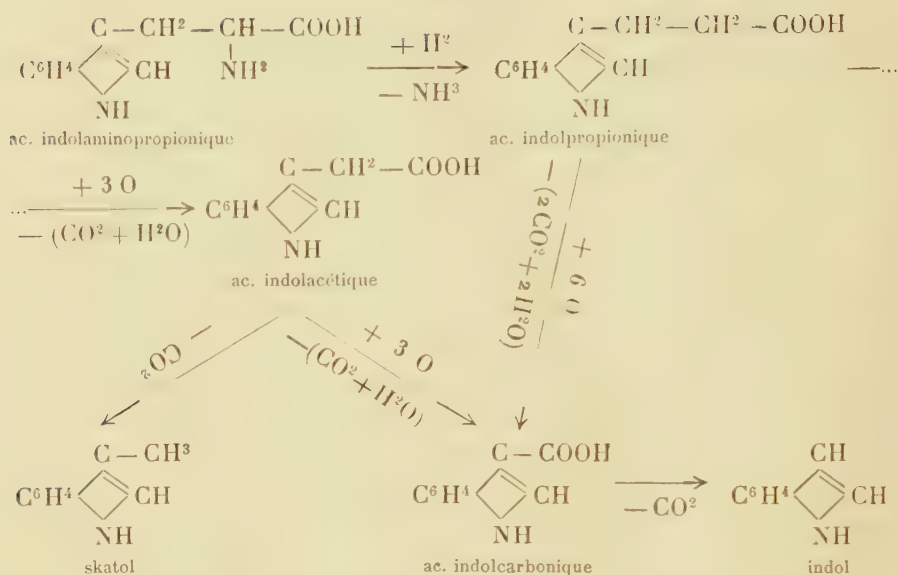
L'indol, injecté sous la peau, ingéré ou absorbé par la muqueuse du gros intestin, est transformé en acide indoxylsulfurique (indican urinaire) par le foie surtout, ou en acide indoxylglycuronique ; ces conjugués

indoxyliques sont les chromogènes des couleurs indigotiques urinaires.

Gentzen [41] (1904) ajoute au schéma de *Nencki*, entre le skatol et l'indol, l'acide indolcarbonique. Parmi les substances résultant de l'attaque microbienne du tryptophane, l'acide indolcarbonique n'a pas encore été obtenu expérimentalement ; toutefois on connaît déjà en partie son évolution dans l'organisme : *Porcher* [81] (1909), a en effet, montré que cet acide, ingéré, s'élimine en nature par les urines. *Porcher* considère l'acide indolcarbonique comme le principal des corps indologènes de l'urine : il dériverait tant de l'acide indolcarbonique intestinal que des acides indolpropionique et indolacétique dont l'organisme simplifierait par oxydation la chaîne latérale.

On ne sait pas encore ce que deviennent l'acide indol pr 3 propionique, l'acide indol pr 3 acétique, ni l'acide indol pr 3 carbonique, introduits directement dans le gros intestin. On peut admettre néanmoins : 1° Qu'à l'état normal, ces corps, formés dans le gros intestin, y sont en partie absorbés tels quels, et suivent dans l'organisme, jusqu'à l'émonctoire urinaire, une évolution qui leur est propre, ce qui concorde avec les résultats de l'expérience ; 2° qu'ils doivent en partie se simplifier encore, dans l'intestin, sous l'action des microbes, pour aboutir au skatol et à l'indol.

A la lumière des données expérimentales actuelles, tant chimiques que physiologiques, le schéma de *Nencki* peut donc être transformé de la façon suivante :



De tous les indols que l'on rencontre dans l'intestin, celui dont l'évolution physiologique reste la moins connue est certainement le skatol. On ne sait que peu de choses sur la nature chimique du chromogène urinaire auquel le skatol absorbé donne naissance, ni sur celle de la couleur qui dérive de ce chromogène. Pour la plupart des auteurs, le rouge d'origine skatolique, que l'on identifie par son mode de production et ses propriétés physiques et chimiques, et dont la mise en évidence témoigne de la présence du chromogène dérivant du skatol, serait identique à l'uroroseïne. Or, d'après des recherches récentes, le chromogène de l'uroroseïne serait l'acide indolacétique. Il importerait donc de comparer à nouveau, minutieusement, les caractères de la couleur skatolique et ceux des couleurs fournies par l'acide indolacétique et par les autres

indols. On n'a jamais étudié, d'autre part, où, dans l'organisme, se forme le chromogène d'origine skatolique.

Le présent mémoire a un double but : 1° Rassembler les principaux documents bibliographiques pouvant servir à l'étude du chromogène urinaire d'origine skatolique ; 2° relater un certain nombre d'expériences personnelles concernant : *a*) une méthode pour obtenir des urines renfermant du chromogène skatolique à l'exclusion de toute souillure pouvant provenir de dérivés d'autres indols, ; *b*) le lieu de formation de ce chromogène dans l'organisme ; *c*) l'action des rayons ultra-violet sur le chromogène et sur la couleur skatolique.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

LE SKATOL

J'exposerai tout d'abord, dans l'ordre chronologique et en les rapportant constamment à leurs auteurs, les principales notions relatives au skatol, aux conditions où on l'a obtenu, à sa constitution chimique, à ses propriétés, à ses réactions caractéristiques.

F. BOPP [10] (1849), fondant avec de la potasse parties égales de caséine, de fibrine ou d'albumine sèches, pulvérisées, remarque qu'il se dégage outre de l'ammoniaque, une odeur particulière. D'autre part, distillant, après addition de lait de chaux, les liquides provenant de la putréfaction de l'albumine, de la fibrine et de la caséine, *Bopp* perçoit à nouveau cette même odeur, extraordinairement pénétrante. Le distillat, acidifié, est agité avec de l'éther ; ce dernier prend toute l'odeur. L'évaporation du solvant laisse des cristaux et la vaporisation sur un verre de montre de quelques gouttes de leur solution éthérée

est capable d'emplir tout un appartement d'une odeur fort désagréable. Les plaquettes cristallines se colorent en rose rouge par l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique dilué.

F. HINTERBERGER [51] (1849) fond avec de la potasse poids égal de copeaux de corne de bœuf, dissout la masse dans l'eau chaude, acidifie la solution par l'acide sulfurique, et en obtient un distillat possédant l'odeur des matières fécales humaines ; il le sature de baryte, distille à nouveau et obtient un liquide neutre de même odeur que le premier.

W. KÜHNE [60] (1875), fondant de la fibrine avec huit fois son poids de potasse obtient des cristaux donnant les réactions caractéristiques de l'indol (coloration rouge avec l'acide azotique, etc.), mais leur point de fusion, 89-91°, est beaucoup trop élevé pour permettre une identification certaine avec l'indol de *Baeyer*, fondant, comme on le sait, à 52°.

A. SÉCRÉTAN [105] (1876) trouve dans les produits d'une putréfaction de sept mois, dans l'eau courante, d'albumine de l'œuf, un corps analogue à l'indol, à odeur d'excréments, qu'il dissout dans l'eau chaude et obtient cristallisé par refroidissement. Ces cristaux fondent à 91-92°. Les solutions de ce corps ne donnent ni précipité, ni coloration rouges par l'acide azotique fumant, mais seulement un faible trouble blanchâtre ; avec l'acide azotique pur, dilué, elles se colorent à froid en rose violet et, à l'ébullition, le liquide se trouble et précipite ; elles deviennent opalines, sans précipiter, par le chlorure mercurique.

La réaction avec l'acide azotique fumant permet

d'affirmer que ce corps n'est pas de l'indol, mais une nouvelle espèce chimique. Pour *Sécrétan*, elle est identique, au moins en partie, avec le corps trouvé par *Bopp*.

C. ENGLER ET JANECKE [31] (1876) reprennent, en les modifiant un peu, les expériences de *Kühne*. Une petite partie des cristaux provenant de l'action de la potasse sur l'albumine commence à fondre un peu au-dessus de 50°, la plus grande partie ne fond qu'au-dessus de 70°. Le point de fusion de la substance, cristallisée plusieurs fois par refroidissement de sa solution dans l'eau chaude, s'élève et se fixe vers 85-86°.

L. BRIEGER [13] (1877) distille au bain de sable plusieurs kilogrammes de matières fécales humaines broyées dans l'eau et additionnées d'acide acétique dilué ; le distillat, neutralisé avec de la soude, est agité avec de l'éther ; après évaporation, le résidu éthéré, en grande partie cristallisé, est dissous dans l'eau chaude, la solution filtrée à chaud ; par refroidissement un corps cristallise, c'est le *skatol* (de τὸ σκατὸς = fèces) ; l'indol et d'autres substances entraînées par l'éther sont restées en solution dans l'eau. Les cristaux de skatol, en paillettes, d'odeur fécale, fondent vers 93-95°. Moins soluble dans l'eau que l'indol, le skatol ne se colore pas par l'eau de chlore, et sa solution aqueuse additionnée de quelques gouttes d'acide azotique fumant ne donne pas de précipité rouge, mais seulement un trouble blanc. La discordance des chiffres fournis par l'analyse élémentaire ne permet pas à *Brieger* de donner une formule satisfaisante du corps

isolé par lui et qu'il identifie d'ailleurs avec un échantillon de la substance obtenue par Secrétan.

M. NENCKI [67] (1878) montre que la substance obtenue tant par *Kühne* que par *Engler* et *Janecke* dans les produits de fusion de l'albumine avec la potasse n'est qu'un mélange d'indol et de skatol; il sépare ce dernier en le laissant cristalliser par refroidissement de la solution du mélange dans l'eau chaude.

L. BRIEGER [14] (1878), dans un mémoire où sont à nouveau rapportées ses expériences de 1877, dit que la solution de skatol dans les acides chlorhydrique et azotique dilués prend, notamment à chaud, une légère teinte violette. Il ne trouve pas de skatol dans les produits de putréfaction du pancréas, ni de la viande additionnée de pancréas, ou de pancréas et de bile, ni de l'albumine coagulée de l'œuf ou du liquide d'ascite. La durée de la putréfaction était, il est vrai, généralement fort courte.

M. NENCKI [68-69] (1878-79) abandonne cinq mois durant à la putréfaction, à la température de la chambre (qui oscille entre 3° 5 et 27° 5 C.), du pancréas et de la chair musculaire dégraissés, hâchés, et mis dans plusieurs litres d'eau. A la fin de l'expérience le liquide putréfié ne fournit pas d'indol, mais seulement du skatol, dont, *Nencki* fait le picrate; il distille ce dernier avec de l'ammoniaque et obtient du skatol pur; ce corps fond à 95°, il a pour formule brute $C^9 H^9 N$ et peut donc être considéré comme un méthylindol.

E. et H. SALKOWSKI [100] (1879) obtiennent deux fois du skatol, après putréfaction de la viande pendant huit à dix jours à la température de 40°; mais, dans

deux autres cas, ils ne trouvent guère que de l'indol, et seulement des traces de skatol. Les deux premières expériences s'étaient par hasard effectuées pendant deux jours à la température de la chambre.

L. BRIEGER [15] (1879) met à putréfier pendant six à dix jours, à une température de 36° C., de la sérumalbumine commerciale, sèche, avec un peu de pancréas et de l'eau. Le liquide résultant est distillé, le distillat agité avec de l'éther et ce dernier évaporé; le résidu est mis dans l'eau additionnée ensuite d'acide picrique et d'acide chlorhydrique; le précipité formé est distillé en présence d'ammoniaque, le skatol et l'indol, libérés de leurs picrates, passent à la distillation; les cristaux du mélange sont dissous, à plusieurs reprises, dans un peu d'alcool absolu additionné chaque fois de 8 à 10 volumes d'eau: le skatol de plus en plus pur précipite, l'indol reste en solution.

E. et H. SALKOWSKI [101] (1880) signalent que dans les produits de putréfaction des albuminoïdes, lorsqu'on a chassé par la vapeur d'eau les acides volatils, gras et aromatiques, on trouve, avec les oxyacides, une substance¹ qui, isolée, se présente sous forme de grains blancs: elle contient de l'azote, fond à 161° C. et, chauffée au-dessus du point de fusion, donne du skatol en perdant de l'acide carbonique.

E. BAUMANN [3] (1880) trouve, au cours de la préparation des oxyacides de l'urine, à côté de ces derniers, des acides (substance skatologène des SALKOWSKI?)

¹ Cette substance n'est autre que l'acide skatolcarbonique des *Salkowski* et des auteurs classiques, l'acide indol pr 3 acétique de *Al. Ellinger*.

difficilement solubles dans l'eau, et qui réagissent comme l'indol avec l'acide azotique fumant. La solution aqueuse de ces acides donne du skatol (et pas d'indol) après deux à trois semaines de putréfaction.

J. OSSIKOVSKY [75] (1880) pense que les produits aromatiques, et notamment le skatol, apparaissant au cours de la digestion artificielle des albuminoïdes, proviennent des transformations de la tyrosine, qui serait un mélange d'ortho-, de méta- et de paratyrosine.

E. BAUMANN [4] (1880) n'obtient ni skatol ni indol par putréfaction de la tyrosine pure, ni par fusion de ce corps avec de la potasse caustique. Quant à l'hypothèse d'une ortho- et d'une métatyrosine, elle n'a aucune base expérimentale.

M. NENCKI [70] (1880) fait putréfier, à la température de 35-40°, du cerveau de bœuf dans de l'eau faiblement acidifiée avec de l'acide phosphorique : dès le troisième jour, l'odeur caractéristique du skatol est perceptible. Après huit jours de macération, la distillation des produits obtenus fournit un liquide ne renfermant que des traces d'indol : ce distillat, additionné d'acides picrique et chlorhydrique, donne un picrate qui, distillé avec de l'ammoniaque, régénère du skatol à peu près pur ; cristallisé par refroidissement de sa solution dans l'eau chaude, ce skatol fond à 95°.

L. BRIEGER [16] (1880) obtient, par putréfaction de la fibrine, de l'albumine de l'œuf, et du foie, des traces de skatol ; par putréfaction de la caséine humide, quelques milligrammes de skatol fondant à 91°.

A. BAEYER [1] (1880) chauffe de l'indigo végétal avec de l'étain et de l'acide chlorhydrique jusqu'à ce

que la couleur verte, qui apparaît d'abord, passe au jaune; le précipité, lavé, est, encore humide, additionné d'un grand excès de poudre de zinc et chauffé : une huile jaunâtre distille, qu'on lave d'abord à l'acide chlorhydrique dilué pour enlever l'aniline, et qu'on extrait ensuite à la ligroïne. L'addition à l'extrait d'une solution d'acide picrique dans le benzène donne un précipité qui est un mélange de picrates d'indol et de skatol; ce mélange est distillé en présence de soude moyennement concentrée : les picrates sont décomposés, l'indol est détruit, le skatol, régénéré, passe à la distillation. Ce skatol extrait de l'indigo fond à 93-94°, il n'a pas d'odeur fécale.

Fl. STÖCKLY [108] (1881) confirme l'observation de *Nencki* que la putréfaction du cerveau de bœuf ne donne guère, parmi les corps du groupe de l'indol, que du skatol.

O. FISCHER et L. GERMAN [37] (1883) chauffent au bain d'huile du chlorozincate d'aniline et de la glycérine; il se dégage de l'eau, de l'aniline et un peu de skatol. Au bout de deux heures, la masse est traitée par l'acide sulfurique étendu; on y ajoute le liquide qui a distillé et l'on fait dans le tout un entraînement à la vapeur d'eau. Le nouveau distillat est acidifié par l'acide chlorhydrique et additionné d'acide picrique. Le picrate de skatol formé est, après plusieurs cristallisations dans le benzène, décomposé par l'ammoniaque et fournit du skatol pur, en magnifiques paillettes, fusibles à 93° C.

M. FILETI [33] (1883) réalise la synthèse du skatol en distillant avec de la baryte un mélange de 3 nitro-

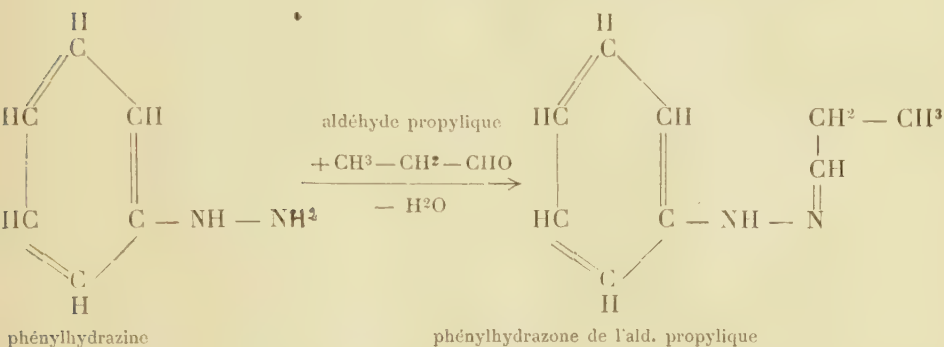
cuminate et de 3 amidocuminate de baryum. Le skatol obtenu renferme des traces d'indol. Peu après [34], le même auteur rapporte qu'en faisant passer des vapeurs de skatol dans un tube contenant des fragments de porcelaine et chauffé au rouge, on obtient de l'indol.

E. SALKOWSKI [96] (1884) dans un travail d'ensemble, rapporte en détail des expériences déjà mentionnées par son frère et par lui, relatives à la putréfaction de la fibrine de viande. De la viande dégraissée est lavée abondamment à l'eau froide ou tiède, puis cuite à l'eau à plusieurs reprises, épuisée enfin à l'alcool et à l'éther, le résidu réduit en poudre constitue ce que les auteurs dénomment fibrine de viande ; putréfiée, elle fournit assez abondamment du skatol. La solution de skatol additionnée de nitroprussiate de soude devient intensément jaune par addition de soude. Si l'on ajoute alors $1/4$ de vol. d'acide acétique, qu'on chauffe le mélange à l'ébullition et qu'on l'y maintienne quelques minutes, le liquide se colore peu à peu en violet. Par agitation avec l'éther acétique, la couleur passe dans ce dernier.

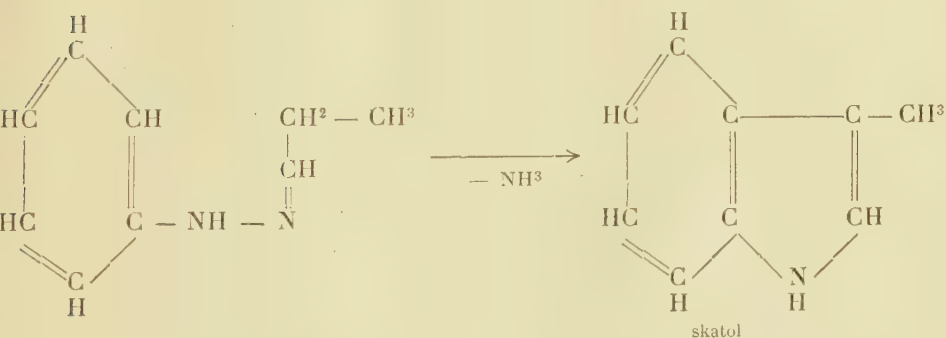
A. HIRSCHLER [52] (1886) étudie l'influence qu'exerce sur la putréfaction des albuminoïdes [extrait de viande additionné d'extrait de pancréas], un certain nombre de substances : la glycérine, la dextrine, l'amidon, le lactate de chaux empêchent l'apparition des produits aromatiques de la putréfaction, notamment du skatol ; avec chacune des substances essayées, deux expériences étaient réalisées, d'une durée respective de trois et six jours.

E. FISCHER [35] (1886) utilise la facilité avec laquelle

l'aldéhyde propylique ou propanal $\text{CH}^3 - \text{CH}^2 - \text{CHO}$ s'unit à la phénylhydrazine, pour réaliser la synthèse du skatol. L'aldéhyde propylique se combine à la phénylhydrazine, avec perte d'eau, pour donner la phénylhydrazone de l'aldéhyde propylique.



La phénylhydrazone est mélangée avec son poids de chlorure de zinc; il se produit, même à froid, une violente réaction, terminée en quelques minutes; de l'ammoniaque se sépare du dérivé phénylhydrazinique et il y a formation de skatol :



Pour recueillir le skatol formé, on l'entraîne du mélange par la vapeur d'eau puis on le fait passer dans la

ligroïne chaude, d'où il cristallise par refroidissement. Ce skatol pur fond à 95 degrés : il possède une forte odeur fécale.

La synthèse de *Fischer* a définitivement établi la formule de constitution du skatol : ce corps est le β méthylindol ou Pr 3 méthylindol. De cette formule découleront des considérations importantes sur la nature du chromogène urinaire d'origine skatolique. Un peu plus tard [36] *Fischer* montre que si l'on imbibe un copeau de sapin avec une solution de skatol dans l'alcool dilué, et qu'on le plonge ensuite dans l'acide chlorhydrique fort, il devient d'abord rouge cerise, puis bleu violet.

C. STOEHR [109] (1887) trouve du skatol parmi les produits de distillation de la strychnine avec de la chaux.

E. SALKOWSKI [109] (1887) dit que le skatol, comme l'indol, donne souvent, mais pas toujours, des colorations pourpres en présence d'acide acétique et d'acide sulfurique (réaction d'*Adamkiewicz*). Le skatol donne fortement la réaction xanthoprotéique.

L.-V. UDRANSZKY [112] (1888) signale que le skatol donne, avec le furfurol et l'acide sulfurique, une couleur brun rougeâtre peu caractéristique.

M. NENCKI et N. SIEBER [74] (1888) remarquent que lorsqu'on réduit l'hématoporphyrine par l'étain et l'acide chlorhydrique en solution alcoolique, il se développe, après saturation par la potasse, l'odeur caractéristique du skatol; mais ils ne peuvent isoler ce dernier.

G. CLAMICIAN et G. MAGNANINI 18 (1888) montrent

que le skatol et l'acide skatolcarbonique (ac. indol β méthyl α carbonique) donnent par chauffage, avec l'acide sulfurique, une magnifique couleur rouge pourpre.

W.-R. DUNSTAN [24] (1889) obtient, en distillant avec de l'eau du bois de *Celtis reticulosa* une petite quantité d'une substance cristalline, d'odeur fécale, fondant, après purification, à 93°5, et possédant toutes les propriétés du skatol de synthèse. Ce bois ne renfermait d'ailleurs pas d'indol. *Celtis reticulosa* est un arbre de taille moyenne poussant à Java, Ceylan et dans les Indes orientales; *Thwaites* a fait remarquer que le bois fraîchement coupé de cet arbre dégage une odeur intense et vraiment dégoûtante.

M. NENCKI [71] (1889) étudie avec V. Bovet la décomposition de la sérumalbumine par trois microbes anaérobies; *b. liquefaciens magnus*, *b. spinosus*, *Ranschbrandbacillus* (charbon symptomatique du bœuf). Les fermentations ont duré deux à trois semaines. Le liquide de culture, additionné d'acide oxalique, est distillé, le distillat ne renferme pas de skatol. Le résidu de distillation, évaporé, à consistance sirupeuse, est épuisé à l'éther; ce dernier dissout un mélange d'acides phénylpropionique, paraoxyphénylpropionique (hydroparacoumarique) et skatolacétique¹. Ce dernier, chauffé à ébullition, brunit, l'odeur du skatol se dégage, et l'on démontre facilement la présence

¹ L'acide skatolacétique de *Nencki* et des auteurs classiques n'est autre, d'après la synthèse d'*Al. Ellinger* que l'acide indol pr 3 propionique.

de ce dernier corps dans le résidu, en extrayant la masse avec de l'eau chaude et faisant le picrate.

E. REICHL [90] (1890) montre que le skatol en solution alcoolique donne avec la benzaldéhyde en solution alcoolique à 1 pour 100, en présence d'acide sulfurique dilué renfermant du sulfate ferrique, une coloration bleue violette — le produit de condensation formé est détruit par les bases, la coloration reparait si l'on acidifie à nouveau. — Dans les mêmes conditions, le skatol donne avec l'aldéhyde salicylique, l'aldéhyde anisique, la vanilline, le pipéronal, une coloration violette. Avec l'aldéhyde cinnamique, on obtient à la limite de séparation de l'acide et de la liqueur aldéhydo-skatolique une zone brune, surmontée d'une autre zone bleue verdâtre.

C. ERNST [32] (1891) constate que la bile, ajoutée à de l'extrait de viande de cheval, n'empêche pas la formation des produits caractéristiques de la putréfaction, notamment du skatol; ce dernier corps peut d'ailleurs être extrait de la bile putréfiée, et se forme aussi dans la putréfaction, à une température de 30°, de la mucine biliaire.

H. WINTERNITZ [116] (1892) étudie l'action *in vitro* du lait sur les processus putréfactifs. Il additionne de beaucoup de lait des extraits de viande et de pancréas et abandonne le tout à la putréfaction pendant quatre à cinq jours; il ne peut révéler dans les produits résultants ni phénol, ni indol, ni skatol. Mais, dans le distillat des produits d'un extrait de viande additionné d'une quantité de lait moindre, et mis à putréfier pendant cinq jours, il obtient une réaction indolique

notable, une faible réaction skatolique et des traces de phénol. Quant au lait seul, même après une putréfaction de vingt jours, le phénol, l'indol et le skatol n'ont pu être mis en évidence dans ses produits de décomposition.

M. KANN et J. TAFEL [58] (1894) obtiennent du skatol en oxydant par le sulfate d'argent le dihydroskatol.

E. BAMBERGER et M. KITSCHOLT [2] (1894), par action de la dichlorhydrine sur la formanilide sodée et saponification par la potasse alcoolique, obtiennent l'éther éthylique de la monophénynglycoline $C^6H^5 - NH - CH^2 - CHOH - CH^2(OC^2H^5)$. Ce dernier corps, traité par l'anhydride phosphorique, donne naissance à de la quinoléine et à du skatol (?)

P. V. ROMBURGH [91] (1895) faisant réagir en solution alcoolique le skatol sur le trinitrobenzène symétrique, obtient de fines aiguilles d'un beau rouge, peu solubles dans l'alcool. Dans les mêmes conditions l'indol donne des aiguilles jaunes, le pyrrol un liquide rouge laissant déposer de longues aiguilles jaunes.

M. NENCKI [72] (1895) fond avec de la potasse le dérivé bromé du protéinochromogène¹; le produit de fusion est acidifié par l'acide acétique et distillé: de l'hydrogène sulfuré et du méthylmercaptan passent d'abord à la distillation, puis du skatol et de l'indol en quantité abondante.

¹ Sous le nom de protéinochromogène, *Stadelmann* désignait la substance encore impure que *Neumeister* avait antérieurement dénommée tryptophane; *Hopkins* et *Cole* qui ont préparé ce corps à l'état de pureté, lui ont conservé le nom de tryptophane.

C. BEITLER [6] (1898) signale que le dérivé chloré du protéinochromogène, fondu avec de la potasse, donne du skatol et de l'indol.

M. BERTHELOT et G. ANDRÉ [7] (1899) donnent, pour le skatol, comme chaleur de combustion à volume constant, 1169 cal. 7 — comme chaleur de combustion à pression constante 1170 cal. 7 — comme chaleur et formation par les éléments 11 cal. 5.

J. GNEZDA [43] (1899) montre que le skatol, fondu à l'état de traces avec 50 centigrammes d'acide oxalique, donne un sublimé et une masse d'une magnifique couleur pourpre, soluble dans l'eau; avec les acides phtalique, isophtalique, téréphtalique, des sublimés d'un violet pâle; avec les acides malonique, succinique, glutarique, des produits faiblement rouges. Le skatol donne une couleur orangée avec l'acide fluorhydrique, de même si on le chauffe avec l'acide hydrofluosilicique.

II. WALBAUM [114] (1900) trouve du skatol, sans trace d'indol, dans la civette (provenant de *Civetta viverra*).

G. HOPKINS et S. W. COLE [53] (1902) isolent des produits de la digestion trypsique des albuminoïdes un corps cristallisé (le tryptophane) donnant la réaction d'Adamkiewicz (due à la présence d'acide glyoxylique ou éthanaloïque $\text{CHO}-\text{CO}^2\text{H}$, dans l'acide acétique employé), la réaction tryptophanique à l'eau bromée et la réaction du pyrrol au copeau de sapin imprégné d'acide chlorhydrique. Ce corps, qui répond à la formule $\text{C}^{11}\text{H}^{12}\text{N}^2\text{O}^2$ donne par chauffage une abondante quantité de skatol et d'indol.

AD. SCHMIDT [103] (1903) montre que si l'on ajoute à

10 centimètres cubes d'une solution de skatol, 1 centimètre cube de solution alcoolique de p. diméthylaminobenzaldéhyde à 1/20, et, goutte à goutte, de l'acide chlorhydrique, il se forme une couleur bleue qui paraît résulter de l'oxydation d'une substance rouge ressemblant à la couleur fournie par l'indol dans les mêmes conditions. La couleur indolique et la couleur skatolique passent facilement dans le chloroforme ; au spectroscope, la première présente une large bande à droite de D, la seconde une bande plus faible à la même place, et une autre, plus étroite, à gauche de D.

F.-G. HOPKINS et S. W. COLE [54] (1903) cultivent des germes aérobies, microbes de la putréfaction *b. coli comm.*, dans des milieux renfermant du tryptophane, un peu de gélatine et des sels minéraux : ils obtiennent, comme produits de décomposition du tryptophane, de l'acide skatolcarbonique, des traces de skatol et de l'indol. En cultivant dans de semblables milieux des anaérobies, b. du charbon symptomatique du bœuf, *b. coli*, ils n'obtiennent guère, aux dépens du tryptophane, que de l'acide skatolacétique. D'autre part, la fusion avec de la potasse du tryptophane pur leur donne abondamment et presque exclusivement du skatol.

A. BORZI [11] (1904) rapporte que les fleurs de *Visnea Mocanera*, qui répandent une odeur de substances animales en putréfaction, et sont fréquentées par des mouches carnivores, renferment une substance du groupe de l'indol dont l'odeur est identique à celle du skatol.

SCHULTZE et WINTERSTEIN [104] (1905), chauffant jusqu'à décomposition le tryptophane impur obtenu par eux à partir des plantules de *Lupinus albus* et de *Vicia sativa*, perçoivent l'odeur du skatol et constatent en effet la présence de ce corps parmi les produits extraits du résidu par l'éther. Ce résidu ne renfermait d'ailleurs pas d'indol.

VOISENET [113] (1905) dit que si l'on introduit au fond d'un tube à essai une trace de skatol, qu'on ajoute 1/2 centimètre cube d'eau, I ou II gouttes de formol à 1/1000, puis, goutte à goutte, 2 volumes d'acide sulfurique rendu nitreux à raison de 1 centigramme de NO^2H par litre, on voit apparaître, après quelques minutes, une coloration violette. Le skatol, le formol et l'acide sulfurique pur réagissant dans les mêmes conditions donnent une liqueur jaune.

F.-A. STEENSMA [107] (1906) montre que si l'on ajoute à 1 volume d'une solution de skatol 1/2 volume de p. diméthylaminobenzaldéhyde en solution alcoolique à 2 pour 100 et quelques gouttes d'acide chlorhydrique, jusqu'à apparition d'une coloration bleue violacée, puis quelques gouttes d'une solution de nitrite de soude à 50 centigrammes pour 100, il se forme une couleur bleue sombre, soluble dans le chloroforme. Avec la vanilline en présence d'acide chlorhydrique, le skatol donne une couleur rouge violacée que le nitrite fait passer au bleu violacé. Dans un mélange d'indol et de skatol, ce dernier ne peut plus être révélé par cette réaction.

A. BOEHME [9] (1906) dit que si l'on ajoute à une solution aqueuse de skatol, de la p. diméthylamino-

benzaldéhyde en solution alcoolique, de l'acide chlorhydrique et un peu d'une solution aqueuse saturée de persulfate de potasse, on obtient une coloration rouge, qui passe bientôt au bleu intense, puis disparaît.

K. KONTO [59] (1906) constate que de petites quantités de skatol ne troublent pas la réaction (coloration violet rouge) que donne l'indol avec la formaldéhyde et l'acide sulfurique.

F. WEEHUIZEN [115] (1906) établit que le glucose, le lactose, le saccharose, l'amidon, la cellulose, la gomme, le bois, chauffés avec de l'acide chlorhydrique et additionnés de quelques gouttes de solution de skatol donnent une coloration violette.

H. D. DAKIN [19] (1907) dit que le glyoxylate de calcium donne avec le skatol, en présence d'acide sulfurique, une coloration rouge rose.

E. GRANSTRÖM [44] (1908) constate, notamment, que le skatol donne avec l'acide pyruvique, en présence d'acide sulfurique, une belle coloration rouge. Il dit aussi que le skatol donne avec l'acide glyoxylique, en présence des acides phosphorique, chlorhydrique, azotique, trichloracétique, acétique, une coloration rouge bleue, mais que la réaction est moins sensible qu'en présence d'acide sulfurique.

G. DENIGÈS [23] (1908) montre que le skatol donne avec la vanilline (5 pour 100) en présence d'acide chlorhydrique une teinte d'abord faiblement jaunâtre puis, après quelques heures, d'un beau violet. Si l'on ajoute davantage d'acide, la teinte devient immédiatement rosée ou rouge. Elle fonce notablement à l'ébullition.

Avec l'aldéhyde cinnamique (5 pour 1000), le skatol, en présence d'acide chlorhydrique, donne un produit d'abord jaune très clair puis vert clair (si l'on emploie davantage d'acide, la coloration passe au rouge). La p. diméthylaminobenzaldéhyde (5 pour 1000) donne avec le skatol, en présence d'acide chlorhydrique, une teinte d'abord rose violacée, mais qui devient rapidement d'un beau violet, puis d'un bleu très stable.

H. PAULY et K. GUNDERMANN [78] (1908) disent que le skatol est capable de fixer de l'iode en donnant un précipité cristallin soluble dans la plupart des solvants usuels, insoluble dans l'eau et la ligroïne, et sans point de fusion fixe.

CL. GAUTIER et TH. NOGIER [39] (1908) montrent que la couleur bleue, provenant de l'action de la p. diméthylaminobenzaldéhyde sur le skatol en présence d'acide chlorhydrique, entraînée dans le chloroforme et soumise à l'action des rayons ultra-violet du spectre du mercure fonce tout d'abord, de même d'ailleurs que la couleur rouge obtenue en partant de l'indol, puis, comme cette dernière, mais beaucoup plus vite, se dégrade complètement.

F. BLUMENTHAL, F. HERSCHMANN et E. JACOBY [8] (1909) disent que l'aldéhyde protocatéchique en solution alcoolique (5 pour 100) donne avec le skatol, en présence d'acide chlorhydrique, une coloration rouge framboise virant au bleu rouge par addition de nitrite de soude (1 pour 100). Avec l'héliotropine en solution alcoolique (10 pour 100), le skatol donne une coloration rouge framboise virant au bleu sombre par addition de nitrite. En chauffant du skatol avec de la

p. nitrobenzaldéhyde en solution alcoolique à 10 pour 100 et de l'acide chlorhydrique, on obtient une teinte d'un vert bleu sale qui par addition de nitrite devient d'un bleu magnifique.

AL. ELLINGER et CL. FLAMAND [29] (1909) montrent que si l'on chauffe de l'indol avec de l'acide formique ou oxalique et de l'acide sulfurique, en présence de perchlorure de fer, on obtient une coloration rouge ; le skatol donne avec l'acide oxalique et l'acide sulfurique une coloration bleue violette.

SASAKI TAKAOKI [102] (1910) mélange à 3 centimètres cubes d'une solution de skatol III gouttes d'alcool méthylique et introduit à la partie inférieure de l'essai 3 centimètres cubes d'acide sulfurique concentré : à la limite de séparation de l'acide un anneau violet rouge apparaît et si, après quelques instants, on mélange doucement les liquides, tout l'essai prend la coloration mentionnée. Le tryptophane, l' α méthylindol, l'indol ne donnent pas la réaction. Le skatol la donne encore à une dilution de 1/5.000.000.

CHAPITRE II

LE SKATOL DANS L'INTESTIN ET LES FÈCES

Ce qui confère au skatol son intérêt physiologique, c'est le fait que ce corps, libéré par les processus de fermentation dans les voies digestives terminales, y

est en partie absorbé, et se transforme consécutivement à travers l'organisme, en un chromogène spécial qui passe dans l'urine. La présence du skatol dans les fèces, dans le contenu de l'intestin, ou mieux des divers segments de ce dernier, ses variations sous l'influence du régime alimentaire, de l'âge, les particularités de son absorption, ont donné lieu à d'assez nombreuses observations, dans l'ensemble concordantes.

L. BRIEGER [13] (1877) découvre le skatol dans les excréments humains, dont il serait un des principaux composants aromatiques volatils; au contraire, les fèces du chien, alimenté tant au pain qu'à la viande, ne contiendraient pas de skatol. Dans le contenu intestinal d'hommes décédés accidentellement par causes externes, l'auteur trouve constamment de l'indol et du skatol; par contre, il ne peut retirer ce dernier corps ni des selles typhiques, ni des selles diarrhéiques [14] (1878).

M. NENCKI [66] (1877), déclare, à propos de la communication initiale de *L. Brieger*, que le skatol, comme l'indol et le phénol, se forme dans l'intestin, par putréfaction, aux dépens des albuminoïdes.

II. TAPPEINER [111] (1881) trouve du skatol, chez le bœuf, dans le contenu de la panse; chez le cheval, dans le côlon.

E. BAUMANN [5] (1885) observe un malade chirurgical, porteur d'une fistule à la partie supérieure de l'intestin grêle: le contenu intestinal non résorbé qui s'écoule n'a pas d'odeur putride et ne renferme ni indol, ni skatol.

A. HIRSCHLER [52] (1886) étudie l'action du saccha-

rose, de l'amidon, de la glycérine sur la putréfaction intestinale. Deux chiens reçoivent, pendant huit jours, quotidiennement, 250 grammes de viande; à partir du huitième jour, l'un d'eux ingère, en plus de sa ration de viande, 50 grammes de saccharose par jour; après quelque temps, les animaux sont tués: ni dans leurs fèces au cours de l'expérience, ni dans le contenu de leur intestin grêle ou de leur gros intestin, l'auteur ne peut déceler de skatol. Même résultat dans des expériences faites en remplaçant le saccharose par l'amidon (pommes de terre) ou la glycérine. Par contre, l'indol et le phénol sont présents, tant dans les fèces que dans le contenu du gros intestin, chez tous les sujets en expérience.

BR. MESTER [65] (1887) écrit que si l'indol, à un moindre degré déjà que le phénol, est facilement et presque complètement résorbé par l'intestin, il n'en va pas de même pour le skatol. Ce dernier, ingéré, n'est absorbé qu'en partie, le reste passerait sans modification dans les fèces.

A. MACFADYEN, M. NENCKI et N. SIEBER [61] (1891) ne trouvent ni phénol, ni indol, ni skatol (avec l'acide picrique ou l'acide nitreux) dans les matières recueillies par une fistule siégeant à la région iléo-cæcale chez une malade opérée de hernie étranglée.

C. ERNST [32] (1891) ne trouve pas de produits de putréfaction (phénol, indol, skatol, etc...) dans le contenu de l'intestin grêle d'un chien, qui avait jeûné onze jours. Il fait ingérer à d'autres chiens, ayant jeûné plusieurs jours, de la viande de cheval, et sacrifie ces animaux, par saignée, quelques heures après le

repas. Les intestins sont divisés par des ligatures en quatre segments; *Ernst* trouve, en même temps que de l'indol, un peu de skatol dans le contenu du jejunum, davantage dans celui de l'iléon, beaucoup dans celui du gros intestin.

H. WINTERNITZ [116] (1892) étudie chez le chien l'influence du lait sur le processus de putréfaction dans l'intestin. Avec un régime lacté absolu, le phénol, l'indol et le skatol ne peuvent plus être décelés dans les fèces; avec un régime carné, on les y trouve en abondance; si le régime est mixte, viande-lait, les fèces renferment des traces de phénol et donnent une faible réaction d'indol, une plus forte de skatol. Un animal, soumis au régime mixte, est sacrifié cinq heures après un dernier repas lait-viande; ses intestins sont divisés en segments par des ligatures, et leur contenu étudié : seul le contenu du gros intestin renferme un peu d'indol et de skatol.

Ch. HERVIEUX [49] (1904) obtient dans le sang de la veine côlique, chez le cheval et l'âne, la réaction mixte de l'indol et du skatol (liseré violacé avec la p. diméthylaminobenzaldéhyde en solution alcoolique et l'acide chlorhydrique).

Ch. PORCHER et Ch. HERVIEUX [87] (1905) disent que si, chez les herbivores, ruminants et non ruminants, les excréments n'ont pas l'odeur de l'indol ou du skatol, ces deux corps ne se rencontrent pas moins dans le contenu du gros intestin et qu'il est facile de les en extraire au moyen du benzène pour les caractériser ensuite par leurs réactions.

P. GROSSER [45] (1905) ayant fait ingérer du skatol

à des lapins n'a pu déceler ce corps dans leurs fèces; le skatol paraît donc bien, dans ce cas, avoir été totalement résorbé.

C.-A. HERTER [46] (1906) montre que chez les personnes dont l'urine présente une forte réaction d'Ehrlich à la p. diméthylaminobenzaldéhyde, il y a du skatol dans les fèces; il n'y en a pas chez celles dont l'urine ne donne pas la réaction.

DAREMBERG et PERROY [22] (1906-1907) déclarent confusément, en contradiction avec toutes les données de l'expérience, que le skatol intestinal, comme l'indol, n'est pas un générateur de chromogène urinaire, mais un noyau résiduaire, insoluble et mal odorant, déversé dans l'intestin, et qui proviendrait de la désagrégation somatique du chromogène skatolique, préalablement formé aux dépens des matières protéiques de toutes les cellules de l'organisme.

CL. GAUTIER et Ch. HERVIEUX [38] (1907) mentionnent la présence du skatol dans le contenu du gros intestin de la grenouille.

C.-A. HERTER [47] (1908) dit que le skatol n'est qu'exceptionnellement présent dans les fèces des enfants au-dessous de dix ans; dans celles de l'homme adulte sain, on n'en trouverait que des traces, souvent même pas du tout, bien qu'on y mette facilement l'indol en évidence. La formation de skatol paraît être augmentée par certains troubles intestinaux (fermentations butyriques intenses). Le *b. coli com.* n'est pas un producteur de skatol.

F. BLUMENTHAL, F. HERSCHMANN et E. JACOBY [8] (1909) déclarent qu'après injection de skatol au lapin,

une petite partie de cette substance passe dans l'intestin.

CHAPITRE III

TOXICITÉ DU SKATOL ET ACTION GÉNÉRALE SUR L'ORGANISME

La question de la toxicité du skatol et de son action sur les divers appareils fonctionnels de l'organisme animal n'a jamais été soumise à une enquête vraiment systématique. On a maintes fois nommé le skatol parmi les poisons intestinaux ; *Charrin* lui concédait en outre un rôle d'antiseptique de la dernière cavité digestive. Mais ces importantes affirmations ne résultaient guère de l'expérience. Aujourd'hui encore, nos connaissances véritables sur ces questions demeurent fort sommaires et imparfaites ; elles se réduisent à quelques documents, pour la plupart simples observations notées au passage, au cours d'expériences concernant d'autres points de l'étude du skatol.

L. BRIEGER [14] (1878) dit que le skatol dissous dans l'eau et injecté au lapin, sous la peau, n'est pas toxique jusqu'à la dose de 2 centigrammes ; il le devient à dose plus élevée. Le même auteur [15] (1879) fait ingérer à un lapin, en deux jours, sans inconvénient pour l'animal, 30 centigrammes de skatol pur émulsionné dans du lait, à raison de 10 centigrammes le premier jour et 20 centigrammes le lendemain. Il voit d'autre

part des grenouilles, mises dans des solutions de skatol à 2 centigrammes pour 100 centimètres cubés d'eau, présenter d'abord des convulsions bientôt passées, puis tomber dans un état d'immobilité aboutissant régulièrement à la mort. Dans des solutions skatoliques de moindre concentration, des grenouilles ont pu vivre jusqu'à soixante-douze heures. Il note chez un lapin de 1.400 grammes qui avait ingéré 50 centigrammes de skatol, des désordres passagers, traduits surtout par une paralysie des extrémités postérieures. Un an plus tard, *Brieger* [16] (1880) peut faire ingérer à un chien de 22 kilogrammes 7 grammes de skatol pur en deux jours (2 grammes le premier jour, 5 grammes le lendemain) sans aucun inconvénient pour l'animal.

BR. MESTER [65] (1887) fait ingérer à un chien de 55 kilogrammes, en trois semaines, 30 grammes de skatol pur, synthétique, à la dose de 3 à 6 grammes par jour. Le skatol fut, au total, bien supporté ; il y eut parfois des vomissements, jamais de diarrhée ; l'animal ne maigrit pas. A un second chien, le même auteur administre, par voie buccale, 14 grammes de skatol en deux jours, sans accident.

J. LE CALVÉ [17] (1902) qui dénomme toxines l'indol et le skatol, recherche leur action sur l'organisme du lapin et du cobaye. Ces corps détermineraient, à peu près dans tous les organes, des congestions ; ils agiraient particulièrement sur les centres vaso-moteurs et seraient hypotenseurs. Toutefois l'auteur n'a que peu expérimenté avec le skatol. Une injection sous-cutanée de 1 centigramme de skatol en solution alcoolique ou éthérée détermine chez le lapin du tremblement,

de l'accélération, d'abord, puis du ralentissement de la respiration, de la somnolence, de l'abattement. Avec 20 centigrammes de skatol, la température extérieure étant de $+ 30^{\circ}$, la mort arrive deux heures après l'injection ; l'animal présente tout d'abord un peu d'agitation, compliquée bientôt de paraplégie flasque. La même dose de skatol, la température extérieure n'étant que de 8° , détermine de l'engourdissement, de l'insensibilité, mais le sujet finit par se rétablir.

Ch. HERVIEUX [50] (1907) administre à des chiens, en ingestion ou en injection sous-cutanée, des doses de 50 centigrammes à 2 grammes de skatol dissous dans un peu d'alcool et d'huile, sans qu'il en résulte le moindre phénomène toxique ; il fait ingérer de même à un canard, sans autre inconvénient pour ce dernier, une dose de 20 centigrammes de skatol.

J. OTT et J. ULMAN [76] (1907) disent que le skatol augmente la fréquence du cœur de la grenouille, mais réduit sa force.

B. DANILEWSKY [20] (1908) étudie l'action du skatol sur des infusoires, des daphnies, des cyclopes, de petits poissons, ainsi que sur des épithéliums vibratiles, des leucocytes, etc. : cette action se manifeste, dans tous les cas, par un ralentissement des mouvements, une diminution de l'excitabilité, enfin une paralysie complète. D'autre part, le skatol est un déprimeur du cœur isolé ou en place de la grenouille : il abaisse la hauteur des systoles et peut même déterminer une asystolie complète avec arrêt du cœur en diastole ; la fréquence des battements est amoindrie, et cette diminution peut, elle aussi, aller croissant jusqu'à l'asys-

tolie ; celle-ci peut néanmoins survenir parfois brusquement. L'abaissement de la hauteur des systoles et la diminution de leur fréquence ne marchent pas toujours parallèlement. L'atropine n'empêche pas l'action du skatol sur la fréquence. Le skatol, de même, affaiblit, ralentit et finalement arrête les mouvements des diverses parties séparées du myocarde (sinus veineux, oreillettes, ventricule) ; les oreillettes résistent plus longtemps à l'action du skatol que les ventricules.

Le cœur isolé de lapin est influencé par le skatol de la même façon que le cœur de grenouille.

Les solutions faibles de skatol renforcent les mouvements spontanés de l'intestin, séparé du corps, de la grenouille, ainsi que les contractions de cet organe sous l'influence de l'excitation électrique ou mécanique.

L'action générale qu'exerce le skatol sur l'organisme du cobaye et de la grenouille est peu nocive ; la toxicité de l'indol est de beaucoup supérieure.

CHAPITRE IV

RÉACTIONS SPÉCIALES DE L'URINE ET VARIATIONS DE QUELQUES-UNS DE SES COMPOSANTS CONSÉCUTIVES A L'ADMINISTRATION DE SKATOL

L'absorption du skatol intestinal a pour conséquence l'apparition dans les urines d'un chromogène, décelable par la couleur à laquelle il donne naissance sous

l'action de réactifs appropriés. Or, les mêmes réactifs servent également à faire apparaître les couleurs indigotiques urinaires. Il importait donc de séparer, dans les réactions colorées de l'urine après administration de skatol ce qui était dû au chromogène skatolique de ce qui relevait de l'indoxyle. Les premiers expérimentateurs ne s'en préoccupèrent point ; aussi leurs résultats ne tardèrent-ils pas à apparaître d'interprétation complexe, douteuse, attribuables en partie aux couleurs indigotiques, notamment à l'indirubine. Bientôt même l'hypothèse fut émise que le skatol, perdant simplement son groupe méthyle, se transformerait en indol dans l'organisme et donnerait naissance à de l'acide indoxylsulfurique. L'expérience infirma cette manière de voir : l'administration de skatol n'est pas suivie d'une élimination d'indican ; il existe une couleur urinaire d'origine skatolique. D'autre part, le skatol si voisin de l'indol s'élimine-t-il comme ce dernier à l'état d'éther sulfurique ? La question sera développée plus loin ; mais, après administration de skatol, les sulfoconjugués de l'urine semblent bien réellement présenter des variations intéressantes. Les propriétés réductrices des urines skatoliques, leur action sur la lumière polarisée ont été parfois mentionnées par les auteurs. Je ferai connaître dans ce chapitre les données expérimentales relatives aux modifications observées dans la composition de l'urine et aux réactions colorées qu'on y a pu obtenir, consécutivement à l'administration de skatol aux animaux et à l'homme.

L. BRIEGER [13] (1877), ayant identifié le skatol,

extrait du contenu intestinal, en recherche l'évolution dans l'organisme. Le skatol injecté sous la peau à des lapins passe dans l'urine sous forme de chromogène. L'expérience est réalisée comme il suit : l'animal, sa vessie ayant été préalablement vidée, reçoit sous la peau 1 centigramme de skatol dissous dans de l'eau tiède ; les urines sont à nouveau prélevées cinq heures après. Traitée par l'acide chlorhydrique fort, l'urine se colore en rouge violet. L'urine recueillie avant l'expérience n'était pas modifiée par l'acide chlorhydrique, même avec addition de chlorure de chaux (elle ne renfermait donc pas d'indican). Trois ans plus tard, *Brieger* [16] (1880) fait ingérer à un chien 7 grammes de skatol pur en deux jours (2 grammes le premier jour, 5 grammes le lendemain). Après l'ingestion, l'urine de l'animal donne, traitée par le perchlorure de fer, une belle couleur violette passant en partie dans l'éther ; traitée par l'acide chlorhydrique concentré, elle se colore en rouge. A la suite de l'administration de skatol, les éthers sulfuriques de l'urine augmentent considérablement.

E. SALKOWSKI [97] (1884), au cours de ses recherches sur la façon dont l'acide skatolcarbonique (indol-acétique) se comporte dans l'organisme, après ingestion, se demande si les réactions colorées qu'il considère comme signalétiques de l'acide skatolcarbonique ne peuvent provenir également d'autres dérivés skatoliques. L'acide skatolcarbonique pourrait peut-être se décomposer en skatol et acide carbonique, et l'acide skatoxylsulfurique, formé aux dépens du skatol, donner les mêmes réactions que l'acide skatolcarboni-

que (coloration rouge cerise avec l'acide azotique et le nitrite de potasse, coloration rouge pourpre avec l'acide chlorhydrique et le chlorure de chaux, coloration violette ou rouge cerise avec l'acide chlorhydrique et le perchlorure de fer). L'auteur fait donc ingérer à un lapin 111 milligrammes de skatol. L'urine des quarante-huit heures suivantes est recueillie : elle présente presque exactement les réactions mentionnées, seule la réaction avec le perchlorure de fer est douteuse.

BR. MESTER [65] (1887) fait ingérer à un chien de 55 kilogrammes, 30 grammes environ de skatol en trois semaines, à la dose de 3 à 6 grammes par ingestion. L'urine de l'animal, fraîche, est jaune rouge ; abandonnée à l'air elle prend, surtout dans ses couches superficielles, des tons rougeâtres ; à l'épreuve de *Jaffé* pour l'indican, et déjà par la seule addition d'acide chlorhydrique concentré, elle se colore en rouge sombre ; en chauffant, cette coloration devient encore plus intense, mais elle vire légèrement au violet si l'on chauffe plus longtemps. En outre, l'urine réduit la solution cupro-alcaline et dévie à gauche le plan de polarisation de la lumière. Mêmes résultats avec un autre chien qui reçut 12 grammes de skatol, à raison de 2 grammes en une fois par jour. On sait qu'à la suite de l'administration d'indol, la quantité des éthers sulfuriques urinaires s'accroît, et cette augmentation après des doses considérables d'indol, peut être telle qu'en quelques jours l'acide sulfurique préformé peut complètement disparaître de l'urine : après administration de skatol, on voit bien, au début, un accroissement de l'acide sulfurique conjugué, mais sans qu'il

y ait diminution manifeste de l'acide sulfurique préformé ; plus tard même, si l'on continue à donner du skatol, on peut noter une diminution de la quantité d'éthers sulfuriques excrétée, et finalement la disparition presque complète des sulfoconjugués.

C. RÖSSLER [94] (1901) fait ingérer à un homme une première fois 60 centigrammes de skatol, une deuxième fois 140 centigrammes dans des capsules de gélatine ; l'ingestion a lieu en deux jours dans la première expérience, en cinq heures dans la seconde. Des quantités égales de l'urine, déféquée ou non à l'acétate de plomb, sont additionnées, l'une de volume égal d'acide chlorhydrique fumant, une autre de volume égal de réactif d'*Obermayer*, une troisième d'un tiers de volume d'acide sulfurique dilué (pour déceler l'uroroséine). Ces trois essais sont alors agités pendant le même temps et autant que possible avec la même intensité avec des quantités égales de chloroforme. Des volumes égaux des liquides surnageant le chloroforme sont ensuite prélevés et agités, respectivement, avec une même quantité d'alcool amylique. La comparaison faite avec des urines émises avant l'expérience et traitées de la même façon montre qu'après l'ingestion de skatol l'uroroséine n'a pas augmenté, que les extraits chloroformiques de la réaction d'*Obermayer* sont à peine plus teintés, qu'au contraire la coloration des extraits amyliques de deux premiers essais a, colorimétriquement, au moins triplé d'intensité. Il n'y eut pas d'augmentation des éthers sulfuriques de l'urine.

M. GENTZEN [41] (1904) administre du skatol, soit en ingestion, soit sous la peau, soit par injection dans

le gros intestin, à un chien et à des lapins. Avant l'expérience, l'urine de ces animaux ne renfermait pas d'indican ; après l'administration du skatol, les urines, soumises à la réaction d'*Obermayer* abandonnent au chloroforme une teinte rose ou rouge, et parfois des traces d'indigotine ; au spectroscope, les extraits chloroformiques concentrés au maximum présentent les bandes, très faibles, d'un mélange d'indigotine et d'indirubine : malgré leur couleur, ces extraits ne contiennent donc que des traces de couleurs indigotiques.

Ch. PORCHER et Ch. HERVIEUX [87] (1904-05), pour rechercher le chromogène urinaire dérivé du skatol, songent tout d'abord à débarrasser d'indican les urines des sujets en expérience (la présence d'indican gênant l'interprétation des résultats) : pour ce faire, le procédé le plus simple consiste à purger l'animal, puis à le soumettre au régime lacté absolu, auquel on peut joindre le petit lait pour rendre ce régime plus efficace encore ; la soupe au pain donne à peu près les mêmes résultats ; dans ces conditions, les urines émises ne contiennent pour ainsi dire plus de composés indoxyliques. Les expériences ont été faites sur des chiens et des chevreaux. Le skatol dissous dans un peu d'alcool fort a été administré par la bouche ou sous la peau ; mais les sujets ayant présenté des troubles graves d'intoxication alcoolique, les auteurs se sont arrêtés au procédé suivant : le skatol, pulvérisé très finement, est mis en suspension dans l'huile, grâce à un malaxage prolongé, puis introduit dans l'estomac avec une sonde œsophagienne. Les urines émises ne contiennent pas de skatol libre (réaction d'*Ehrlich* sur l'extrait benzénique des

eaux de condensation obtenues par entraînement des urines à la vapeur d'eau, ou seulement sur l'extrait éthéré ou benzénique des urines). Additionnées à froid de leur volume d'acide chlorhydrique pur ou d'acide azotique dilué au 1/10, les urines, entières ou déféquées par le 1/10 de leur volume d'acétate neutre de plomb à 300 pour 1.000 d'eau, prennent une belle coloration rose ou rouge ; l'apparition de cette couleur suit immédiatement l'addition de l'acide (dans les mêmes conditions l'indirubine se formerait lentement). Peu à peu la liqueur se trouble, des flocons rouge foncé apparaissent, très diffluent, qui se déposent lentement ou qu'on peut rassembler par centrifugation. Ces flocons permettront d'obtenir le rouge skatolique à l'état de pureté. Le rouge skatolique passe facilement et en totalité de l'urine dans l'alcool amylique, un peu moins bien dans l'acétate d'amyle ; il ne passe pas dans l'éther, l'éther de pétrole, le benzène, le sulfure de carbone, pas davantage dans le chloroforme ; toutefois, avec les urines très riches en chromogène skatolique, l'agitation prolongée de l'urine acidifiée avec le chloroforme fait prendre à celui-ci une teinte extrêmement faible, qui disparaît à la moindre trace de soude. Il ne s'agit pas là de dissolution réelle du rouge skatolique dans le chloroforme, mais bien du passage de la couleur dans ce dissolvant à la faveur du peu d'eau chlorhydrique dissoute par celui-ci. Le rouge skatolique disparaît dès que l'on vient à neutraliser l'urine acidifiée au sein de laquelle il a pris naissance, mais la coloration réapparaît si l'on ajoute à nouveau de l'acide chlorhydrique. L'extrait amylique brut,

obtenu en partant de l'urine où l'on a provoqué la formation de rouge skatolique, présente au spectroscope, à côté de la bande caractéristique du rouge skatolique, d'autres bandes d'absorption. L'injection ni l'ingestion de skatol ne provoquent aucune élimination d'indican.

P. GROSSER [45] (1905) administre à des lapins, par la bouche ou sous la peau, du skatol dissous dans l'huile. L'urine de ces animaux, acidifiée par de l'acide acétique, est déféquée au moyen d'acétate de plomb ; le filtrat est mélangé avec son volume d'acide chlorhydrique : le liquide se colore en rouge et cette coloration, après quelques heures, a augmenté d'intensité ; la couleur n'est pas modifiée par l'addition de perchlorure de fer ou de chlorure de chaux ; l'acide azotique peut aussi faire apparaître la coloration caractéristique, mais un excès d'acide détruit la couleur. L'auteur constate pour le rouge skatolique des urines tous les caractères de solubilité mentionnés par *Porcher* et *Hervieux* ainsi que la bande d'absorption caractéristique de l'extrait amylique ; les urines skatoliques de ses lapins, préalablement dépourvues d'indican, n'abandonnent absolument rien de leur couleur au chloroforme ; l'éther acétique peut extraire une grande partie du rouge skatolique urinaire, si la couleur est à un degré suffisant de concentration. Après l'administration de skatol, l'augmentation de la quantité des éthers sulfuriques urinaires, d'abord très manifeste, devient ensuite très minime.

C. A. HERTER [46] (1906) constate qu'après administration de skatol sous la peau ou par la bouche à des

chiens, des singes et à l'homme, les urines donnent, avec une grande netteté, la réaction d'Ehrlich à la p. diméthylaminobenzaldéhyde.

M. JAFFÉ [57] (1908) montre que l'urine de lapins ingérant deux fois par jour 25 centigrammes de skatol, donne à la distillation un distillat beaucoup plus riche en indol qu'avant l'ingestion.

Ch. PORCHER [81] (1909) constate aussi l'augmentation des corps indologènes de l'urine, consécutivement à l'ingestion de skatol.

CHAPITRE V

LE CHROMOGÈNE ET LA COULEUR SKATOLIQUE DANS LES URINES NORMALES OU PATHOLOGIQUES DE L'HOMME ET DES ANIMAUX.

Le skatol étant un produit de la putréfaction intestinale, dès que l'on se crut en mesure, grâce à l'expérience, de révéler dans les urines le chromogène d'origine skatolique, au moyen de la couleur qu'il fournit sous l'action des acides, on se préoccupa de rechercher les dérivés skatoliques dans des urines quelconques, normales ou pathologiques, et de trouver un procédé simple et pratique pour les y mettre en évidence.

L. BRIEGER [13] (1877) pense que la coloration rouge ou violette que donne l'urine humaine à l'épreuve de *Jaffé* pour l'indican (addition à l'urine d'acide chlo-

rhydrique et de chlorure de chaux) est attribuable à la présence de chromogène skatolique dans cette urine.

J.-G. OTTO [77] (1884) rapporte le cas d'un diabétique, malade depuis plusieurs années, et chez lequel la maladie était peu à peu passée de la forme légère à la forme grave. L'urine de ce malade se colorait vivement en rouge, lorsqu'on y recherchait l'albumine au moyen de l'acide azotique concentré ; elle se colorait plus intensivement encore en rouge violet pourpre par addition de chlorure ferrique ; enfin, à l'épreuve de *Jaffé* pour l'indican, elle se colorait en rouge violet. Ces réactions sont attribuables à l'acide « skatoxylsulfurique ». L'auteur rappelle d'ailleurs que l'urine normale de l'homme contient de l'acide skatoxylsulfurique à côté d'acide indoxylsulfurique et que le premier y paraît même plus abondant que le second.

G. HOPPE-SEYLER [55] (1887) rappelle aussi la plus grande abondance de l'acide skatoxylsulfurique dans l'urine humaine normale ; il dit qu'au cours des affections de l'intestin grêle, on trouve, en général, plus d'indoxyle dans les urines ; au cours des affections du gros intestin, on y trouverait plus de skatoxyle.

BR. MESTER [65] (1887) mentionne à nouveau l'origine skatolique du chromogène de la couleur si souvent observée, dans l'urine humaine normale ou pathologique, lors de la recherche de l'albumine avec l'acide azotique, ou de celle de l'indigo. Il regarde la couleur skatolique dont il a fait l'étude, comme pouvant être préparée, au même titre que l'indigo, à partir de l'urine humaine normale, puisque le skatol est, comme l'indol,

un produit constant de la putréfaction intestinale chez l'homme.

E. SALKOWSKI [99] (1889), à propos du travail d'*O. Rosenbach* sur une réaction de l'urine humaine au cours des affections intestinales graves, dit que la couleur rouge prise, dans cette réaction, par l'urine chauffée avec de l'acide azotique (et rapportée d'ailleurs par Rosenbach à l'action de l'acide sur les liaisons indoliques et phénoliques urinaires) provient de l'action qu'exerce l'acide azotique sur les phénylsulfates, l'acide indoxylsulfurique et l'acide skatoxylsulfurique.

H. ROSIN [93] (1889-1891) considère comme une simple hypothèse l'opinion que l'urine normale contiendrait plus de skatoxyle, les urines pathologiques plus d'indoxyle, que les affections de l'intestin grêle s'accompagneraient d'une hyperproduction d'indoxyle, celles du gros intestin d'une hyperproduction de skatoxyle. L'auteur n'a jamais constaté de couleurs skatoliques dans l'urine humaine normale ou pathologique.

RUMPEL et MESTER [95] (1889) se prononcent en faveur de la présence de chromogène skatolique dans l'urine humaine et s'efforcent de rattacher, mais tout théoriquement, la couleur bourgogne de Rosenbach à la couleur skatolique.

C. ERNST [32] (1891) mentionne la présence d'acide skatoxylsulfurique dans les urines d'un chien qui avait jeûné onze jours.

C. RÖSSLER [94] (1901) dit qu'au cours de la recherche de l'indican des urines, surtout d'après le procédé d'*Obermayer*, on voit fréquemment le liquide sur-nageant le chloroforme présenter des teintes diverses

allant du brun au violet. La couleur passe en brun dans l'alcool amylique. Cette même couleur s'obtient d'ailleurs en traitant simplement l'urine par l'acide chlorhydrique fumant ; elle provient d'un chromogène dérivant du skatol. Pour mettre en évidence le rouge skatolique dans les urines, l'auteur indique le procédé suivant : 10 centimètres cubes d'urine sont additionnés du même volume d'acide chlorhydrique fumant et, après cinq minutes, le mélange est extrait par 5 centimètres cubes d'alcool amylique. S'il y a lieu, on défèque l'urine au moyen du $1/10$ de son volume d'acétate neutre de plomb, on mélange le filtrat avec volume égal d'acide chlorhydrique fumant, on agite avec du chloroforme pour enlever le bleu et le rouge d'indigo, et l'on extrait enfin par l'alcool amylique le liquide surnageant le chloroforme.

B.-J. STOKVIS [110] (1905) décrit un procédé pour extraire et séparer, en partant de l'urine humaine, les chromogènes indoxylique et skatolique.

Ch. PORCHER et Ch. HERVIEUX [87] (1905) affirment que le chromogène skatolique coexiste régulièrement avec l'indican dans toutes les urines. L'urine du chien en renferme en général assez peu. L'urine du bœuf en contient beaucoup : additionnée d'acide chlorhydrique, cette urine fait effervescence et le liquide, ainsi que la mousse carbonique qui le surmonte, se colorent vivement en rose ; additionnée d'acide azotique dilué au $1/10$, l'urine prend immédiatement une teinte rouge, parfois cassis, qui fonce peu à peu. Mais dans ce dernier cas, en outre du chromogène skatolique, l'indican et de nombreux phénols sont intervenus dans la réac-

tion, mettant en liberté les couleurs indigotiques et des polyphénols qui brunissent vite à l'air. Chez le cheval, c'est l'indoxyle qui prédomine, mais les urines de cet animal ne sont pas dépourvues de chromogène skatolique.

Pour révéler le rouge skatolique, les auteurs conseillent de déféquer l'urine avec de l'acétate neutre de plomb, de chasser l'excès de plomb par le sulfate de soude, puis de chauffer l'urine avec son volume d'une solution d'isatine à 20 centigrammes pour 1.000 d'acide chlorhydrique ; l'indoxyle se conjugue à l'isatine pour donner de l'indirubine, on entraîne celle-ci par le chloroforme ou mieux par l'éther ; on rassemble ensuite le rouge skatolique dans un peu d'alcool amylique. On peut, plus simplement, additionner l'urine de son volume d'acide chlorhydrique pur : si le mélange prend presque immédiatement et sans agitation une teinte rose, la couleur développée dérive du chromogène skatolique ; II gouttes d'eau oxygénée versées à la partie supérieure du tube à essai provoqueront la formation d'un anneau d'un rose plus vif que le reste de la liqueur.

Si l'urine prend assez rapidement et après quelques vigoureuses agitations une couleur violacée fonçant de plus en plus, c'est qu'elle est riche en indican ; l'eau oxygénée versée à la surface donnera un anneau bleu foncé ; la couleur skatolique, mise en liberté dans le premier temps de l'opération, et masquée par l'indigotine, sera débarrassée de celle-ci par le chloroforme. Si les urines sont peu riches en chromogène skatolique, il convient, pour manifester le rouge de skatol, de

n'employer que l'acide chlorhydrique sans l'aide d'oxydants, ceux-ci, notamment l'eau oxygénée ordinaire, pouvant détruire la couleur. Finalement, le rouge skatolique formé est rassemblé dans un peu d'alcool amylique.

P. GROSSER [45] (1905) révèle aussi du rouge skatolique dans l'urine normale du lapin et du bœuf.

J.-Ph. STAAL [106] (1905) dit qu'il est facile de constater dans toute urine normale, après addition d'acide chlorhydrique et d'un oxydant (p. ex. quelques gouttes d'une solution très diluée de nitrite de potasse) la formation, à côté de l'indigo, d'une couleur rouge qui, par ses propriétés spectroscopiques et son insolubilité dans le chloroforme, diffère de l'indirubine. Cette couleur rouge ressemble, par son mode de préparation et ses propriétés, à la couleur provenant des dérivés skatoliques ; mais l'identité des deux couleurs, bien qu'assez généralement admise, n'est pas jusqu'ici démontrée.

DAREMBERG et PERROY [21] (1907) écrivent que le maximum horaire de l'excrétion du « skatol » (chromogène skatolique) chez l'homme est très variable ; tantôt il existe à midi comme celui de l'indigotine (indoxyle), tantôt il se développe à 7 heures du soir, quand l'indigotine disparaît ; mais en tous cas, à 9 ou 10 heures du soir le « skatol » disparaît avec « l'indigotine ». Le chromogène skatolique n'augmente pas avec une alimentation carnée intensive¹. Dans les

¹ Ch. Porcher et Ch. Hervieux [88] (1907) ont amplement critiqué le travail de Daremberg et Perroy et mentionné à ce pro-

urines ictériques on rencontre parfois de fortes doses de substanceskatolique. Plus le « skatol » est abondant plus le fonctionnement du foie serait défectueux.

M. JAFFÉ [57] (1908) dit qu'il n'y a pas encore de preuves décisives de l'existence du chromogène skatolique dans les urines de l'homme et des animaux. Il déclare toutefois qu'il existe, au moins dans l'urine du cheval, une couleur dont les propriétés optiques et de solubilité présentent une grande ressemblance avec la couleur skatolique. Le chromogène de cette couleur des urines de cheval n'est d'ailleurs pas, vraisemblablement, l'acide indolacétique.

CHAPITRE VI

RÉACTIONS COLORÉES DES URINES ATTRIBUABLES AU CHROMOGÈNE D'ORIGINE SKATOLIQUE

Dès avant la découverte du skatol, et après elle, alors que s'effectuaient les recherches expérimentales sur les dérivés urinaires skatoliques, un certain nombre de chercheurs ont décrit des couleurs obtenues dans l'urine aux dépens de chromogènes de nature et d'origine indéterminées, et qu'il est aujourd'hui permis de considérer peut-être comme des dérivés d'origine ska-

pos les premiers résultats des recherches que j'avais entreprises avec *Ch. Hervieux* sur les organes formateurs des chromogènes urinaires.

tolique, plus ou moins souillés d'impuretés. Les caractères de ces couleurs, considérées en elles-mêmes, seront exposés plus loin, au chapitre général de la couleur skatolique. Je ne décrirai ici que les procédés grâce auxquels elles furent mises en évidence dans l'urine, et leurs caractères dans ce milieu.

RABUTEAU [89] (1875), utilisant la donnée de *Thudichum*, que la matière colorante jaune de l'urine, l'urochrome, passe au rouge sous l'influence des acides minéraux ou des oxydants et se transforme en uroérythrine, cherche à extraire cette dernière couleur. A cet effet, il ajoute à de l'urine normale de l'acide chlorhydrique : l'urine rougit peu à peu au contact de l'air ; au bout d'un ou deux jours, elle est complètement rouge ; si on l'agite alors avec de l'alcool amylique, celui-ci finit par s'emparer complètement de l'uroérythrine.

M. JAFFÉ [56] (1877) dit que l'urine humaine qui, normalement, contient des traces d'indican, se colore d'ordinaire en rouge ou en violet lorsqu'on ajoute à 10 centimètres cubes d'urine une égale quantité d'acide chlorhydrique fort et une ou quelques gouttes d'une solution concentrée de chlorure de chaux ; cette coloration ne proviendrait pas de l'indican, mais de constituants inconnus de l'urine, modifiés par le chlore.

P. PLOSZ [79] (1883) trouve que l'urine, chauffée avec de l'acide chlorhydrique, et débarrassée d'urorubine et d'indigo, présente, ordinairement, une forte coloration brune ; cette couleur passe en totalité dans l'alcool amylique, après agitation avec ce dernier de l'urine acidifiée. L'auteur nomme préalablement cette

couleur uromélanine ; elle provient d'un chromogène et peut toujours être obtenue en partant de n'importe quelle urine, normale ou pathologique.

J. BRANDL et L. PFEIFFER [12] (1886-1887) décrivent dans l'urine d'un malade atteint de mélanosarcomatose un pigment mélanique et une couleur rouge. Celle-ci, qui se développe sous l'action de l'acide sulfurique dilué, est insoluble dans l'éther et le chloroforme ; l'alcool amylique l'enlève en totalité à l'urine.

GIACOSA [42] (1887) constate que l'urine de l'homme, du chien et du lapin, déféquée par l'acétate neutre de plomb, débarrassée du plomb par l'acide sulfhydrique et de celui-ci par la chaleur, se colore en rouge lorsqu'on l'additionne, à froid, de 8/10 de volume d'acide chlorhydrique ; la couleur rouge est extraite du mélange par l'alcool amylique ; elle provient d'un chromogène spécial.

ROSIN [92] (1891), dans le paragraphe c) de son chapitre sur les couleurs urinaires rouges différentes de l'indirubine, déclare que toute urine additionnée d'acides organiques ou inorganiques, chauffée ou non, prend une teinte rougeâtre. Celle-ci est parfois peu manifeste, et l'urine, rouge en couche épaisse, est seulement orangée sous une moindre épaisseur ; mais parfois, même en couche mince, l'urine est rouge cerise ou rouge brique, et cette couleur peut prêter à confusion avec l'indirubine. Lorsqu'on filtre l'urine colorée par les acides, la couleur passe dans le filtrat ; elle disparaît par alcalinisation, pour reparaître si l'on acidifie à nouveau ; elle ne passe pas de l'urine dans l'éther, ni dans le chloroforme. Après un long chauffage, ou sim-

plement par l'effet du temps, la coloration vire au brun et un précipité brun sombre se dépose. La couleur n'apparaît plus lorsqu'on acidifie l'urine préalablement déféquée à l'acétate basique de plomb.

CHAPITRE VII

LE CHROMOGÈNE SKATOLIQUE

La couleur urinaire, d'origine skatolique, dérive d'un chromogène. Malgré de nombreuses et précieuses recherches, l'étude de la nature chimique de ce chromogène est peu avancée : ses propriétés mêmes, ses caractères de solubilité et de précipitation ne sont que fort incomplètement connus. On a établi théoriquement ce que ce chromogène n'est pas : l'expérience seule déterminera ce qu'il est. Il convient cependant d'exposer en détail les notions que nous possédons actuellement sur le chromogène skatolique : j'y joindrai ce que l'on sait sur les chromogènes des couleurs urinaires mentionnées au chapitre vi.

L. BRIEGER [13] (1877) montre que l'injection de skatol sous la peau, au lapin, détermine le passage dans l'urine d'un chromogène spécial.

M. NENCKI [66] (1877) émet l'opinion que le skatol et l'indol passent dans l'urine sous forme d'éthers sulfuriques, comme le phénol d'après les recherches de *Baumann*.

L. BRIEGER [15] (1879) recherche si le skatol s'élimine par les urines en conjugaison sulfurique. Il fait ingérer en deux jours à un lapin 30 centigrammes de skatol pur émulsionné dans du lait. L'urine de l'animal, examinée d'après le procédé de *Baumann*, renfermait, après l'injection, presque deux fois plus d'éthers sulfuriques que de sulfates minéraux, alors que chez l'animal normal les sulfoconjugués n'atteignent guère, dans l'urine, qu'au dixième ou au vingtième de la quantité des sulfates. D'autre part, *Brieger* met trois grenouilles dans 50 centimètres cubes d'eau additionnés de 1 centigramme de skatol ; alors qu'avant l'expérience, il n'y avait dans l'eau où séjournaient ces animaux que des traces de sulfoconjugués, il y obtient, à la fin de la recherche, 9 milligrammes de sulfate de baryte. En 1880, le même auteur [16] fait ingérer à un chien 7 grammes de skatol pur en deux jours ; dans les urines émises après l'injection, la quantité d'éthers sulfuriques devient quadruple de ce qu'elle était auparavant. Pour isoler les éthers sulfuriques du skatol, *Brieger* traite ces urines suivant le procédé qu'il a fait connaître avec *Baumann* pour la préparation de l'indoxylsulfate de potasse : l'urine est évaporée jusqu'à cristallisation et extraite avec l'alcool à 90 degrés ; l'extrait alcoolique est additionné à froid de solution alcoolique d'acide oxalique jusqu'à cessation de précipité, puis, après un quart d'heure environ, rapidement filtré ; on y ajoute aussitôt une solution alcoolique de potasse ; l'oxalate de potasse formé étant séparé par filtration, le filtrat alcoolique est ramené à un petit volume, puis additionné d'alcool absolu ; par séjour au froid, des cris-

taux et des impuretés précipitent ; l'alcool est décanté et remplacé par de l'alcool absolu, et cette opération est répétée jusqu'à ce qu'il ne reste plus que des cristaux. *Brieger* ne peut recueillir de ces derniers une quantité suffisante pour l'analyse. Les cristaux, chauffés dans un tube à essai, émettent des vapeurs rouges, et le résidu, additionné de chlorure de baryum, fournit un précipité de sulfate de baryte. Les cristaux, dissous dans l'eau donnent, après addition d'acide chlorhydrique concentré, une solution rouge, qui, chauffée avec un peu de chlorure de baryum, fournit un précipité de sulfate de baryte. La liaison conjuguée du skatol qui passe dans l'urine doit donc être regardée comme l'acide skatoxylsulfurique, de même que celle de l'indol est l'acide indoxylsulfurique.

P. PLOSZ [79] (1883) montre que l'urine contient une substance incolore qui, par chauffage avec les acides, dégage une couleur (uromélanine) soluble dans l'alcool amylique. Cet alcool ne dissout pas seulement, d'ailleurs, le produit coloré, mais aussi son chromogène : si l'on agite de l'urine avec de l'alcool amylique, l'alcool reste incolore, mais il se teinte aussitôt en brun après acidification par l'acide chlorhydrique et chauffage.

E. SALKOWSKI [97] (1884) ayant fait ingérer au lapin de l'acide skatolcarbonique (indolacétique), constate que les urines de l'animal donnent, consécutivement, les réactions colorées caractéristiques de l'acide.

Pour retrouver l'acide skatolcarbonique dans l'urine, l'auteur évapore cette dernière, puis extrait la masse restante par l'alcool absolu ; l'alcool est chassé par

évaporation, le résidu acidifié avec de l'acide sulfurique et agité avec de l'éther ; l'extrait éthéré est agité enfin avec de la solution de carbonate de soude et l'acide skatolcarbonique passe dans la solution alcaline. Après ingestion de skatol, l'urine du lapin présente presque exactement les mêmes réactions qu'après l'ingestion d'acide skatolcarbonique (v. p. 44). Mais en traitant l'urine skatolique par le même procédé que pour l'extraction de l'acide skatolcarbonique, l'auteur constate qu'après agitation de l'extrait éthéré avec la solution de carbonate de soude, la substance skatolique ne passe qu'à l'état de trace dans l'eau alcaline ; par contre, l'extrait éthéré conserve la propriété de se colorer en violet par l'acide nitreux. L'auteur ne veut d'ailleurs pas discuter si cette dernière réaction, assez faible, de l'extrait éthéré, dépend de l'acide skatoxylsulfurique ou d'autres produits de transformation du skatol ; il lui suffit de constater que le procédé d'extraction qu'il emploie constitue un moyen de différencier l'acide skatolcarbonique du chromogène skatolique.

J. G. OTTO [77] (1884) extrait de 11 litres d'urine d'un diabétique, par le procédé de préparation de l'indoxylsulfate de potasse, 80 centigrammes d'une substance cristallisée qu'il pense être le chromogène skatolique pur. L'analyse (azote et acide sulfurique) cadre assez exactement avec la formule d'un skatoxylsulfate. Les réactions sont les mêmes que celles obtenues par Brieger avec son acide skatoxylsulfurique.

GIACOSA [42] (1887) dit que le chromogène de la couleur urinaire qu'il a décrite est un élément normal

de l'urine chez l'homme, le chien et le lapin ; il peut être extrait par l'alcool amylique ; il est en grande partie précipité par l'acétate basique de plomb ; il ne précipite pas par l'acétate neutre du même métal.

BR. MESTER [65] (1887) se propose de retirer une grande quantité de skatoxylsulfate de potasse de l'urine de chiens ingérant du skatol. Un chien de 55 kilogrammes reçoit ainsi 30 grammes environ de skatol, en trois semaines, à la dose de 5 à 6 grammes par jour. Pour obtenir le skatoxylsulfate, l'auteur utilise le procédé de *Baumann et Brieger*, modifié par *G. Hoppe-Seyler*. L'urine évaporée à consistance sirupeuse, est additionnée jusqu'à cessation de précipité, d'alcool à 96 degrés, filtrée, et le filtrat mélangé de son volume d'éther. Après vingt-quatre heures, la solution éthéro-alcoolique, décantée, est additionnée à froid jusqu'à cessation de précipité, de solution alcoolique d'acide oxalique concentré, puis rapidement filtrée ; on ajoute au filtrat du carbonate de potasse en solution jusqu'à réaction manifestement alcaline ; l'éther étant alors enlevé par distillation, la solution alcoolique est concentrée au bain-marie jusqu'à consistance sirupeuse, additionnée d'alcool absolu et filtrée ; le filtrat est encore réduit, additionné d'un excès d'alcool absolu, séparé des impuretés qui précipitent et, finalement, divisé en deux portions dont l'une est additionnée de son volume d'éther anhydre. En vain la cristallisation d'un skatoxylsulfate de potasse fut-elle attendue ; après des jours et des semaines, rien ne s'était produit. Après deux mois d'attente, la recherche de l'acide sulfurique dans les cristaux qui s'étaient, avec le

temps, déposés sur les parois des récipients ne fournit que quelques milligrammes de sulfate de baryte. Ce résultat permet donc d'affirmer que, s'il s'était formé de l'acide skatoxylsulfurique, après ingestion de skatol, ce ne pouvait être qu'en très petite quantité, absolument sans rapport avec la quantité de skatol. Dans une seconde expérience, un chien ingère 14 grammes de skatol pur en deux jours, les éthers sulfuriques de l'urine se trouvent, après l'ingestion, extrêmement peu abondants, tandis que la quantité de couleur skatolique fournie par addition d'acide chlorhydrique aux mélanges urinaires résiduels obtenus au cours de la préparation du skatoxylsulfate de potasse, est considérable : cette couleur ne peut donc provenir d'un conjugué sulfurique du skatol, comme l'indigo provient de l'indoxylsulfate de potasse, mais d'un chromogène de nature inconnue qui ne passe pas dans l'urine sous forme d'éther sulfurique ; ce chromogène n'est pas précipité par l'acétate neutre de plomb. Etant donné d'autre part, la façon dont se comportent les éthers sulfuriques urinaires après administration de skatol (v. p. 44) on pourrait penser qu'une liaison skatoxylsulfurique ne se constitue que difficilement et n'a pas la résistance du dérivé indolique analogue, parce que, dans le skatol ou méthylindol, la présence du méthyle rend impossible une liaison du reste sulfurique à la même place où elle a lieu pour l'indol. Indépendamment de la forme acide skatoxylsulfurique, une partie du skatol résorbé au niveau de l'intestin passe dans l'urine sous forme d'un chromogène inconnu que la fermentation ammoniacale ne semble pas modifier. La

propriété des urines skatoliques de dévier à gauche le plan de polarisation de la lumière, et de réduire la solution cupro-alcaline porte à regarder ce chromogène comme une combinaison glycuronique (acide skatoxyglycuronique).

ROSIN [93] (1891), qui regarde le pigment jaune de l'urine comme le générateur de la couleur rouge prise par toute urine additionnée d'acides, constate qu'après décoloration totale de l'urine par l'acétate basique de plomb l'addition d'acide au filtrat incolore ne produit plus de coloration.

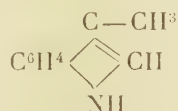
C. RÖSSLER [94] (1901) n'ayant pas constaté d'augmentation des éthers sulfuriques de l'urine, après administration de skatol à l'homme, estime que le skatol ne s'est pas éliminé en conjugaison avec l'acide sulfurique, mais lié avec un autre acide (peut-être l'acide glycuronique).

B.-J. STOKVIS [110] (1901), pour séparer le chromogène du bleu d'indigo de celui du rouge skatolique, dans l'urine humaine, sature l'urine avec du sulfate d'ammoniaque afin de précipiter les divers pigments; puis le filtrat est concentré au bain-marie et, après refroidissement, séparé de l'excès de sulfate précipité; la liqueur acidifiée par quelques gouttes d'acide acétique est alors agitée avec son volume d'éther acétique. Les deux chromogènes passent dans l'éther acétique qui se colore en jaune; l'extrait, séparé de l'urine, est agité avec de l'eau distillée qui enlève le chromogène indigotique. L'éther acétique est ensuite neutralisé et agité avec un excès de lessive de soude pas trop concentrée: la lessive s'empare du chromogène skatolique et prend

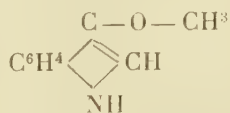
une intense coloration jaune. Le chromogène skatolique n'est pas un éther sulfurique, ni un conjugué glycuronique ; chauffé avec les acides, il ne libère ni acide sulfurique ni substance réduisant la liqueur de Fehling. D'après *Stokvis*, ce chromogène serait l'acide skatol-acétique ou l'acide skatolcarbonique.

L.-C. MAILLARD [62] (1903) estime qu'il suffit de lire les travaux de *Brieger* pour acquérir la conviction presque absolue que le skatol perd son méthyle dans l'organisme, est oxydé en indoxyle et passe dans les urines sous forme d'acide indoxylsulfurique. Ce qui ne veut pas dire, d'ailleurs, qu'une certaine partie du skatol ne pourrait subir un autre sort encore inconnu. Il y a peut-être des couleurs urinaires dérivant du skatol, mais ce n'est sûrement pas sous la forme skatoxylique.

En effet, la synthèse de *Fischer* a définitivement établi la constitution du skatol, qui est un β méthyl-indol.

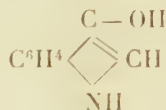


Or, l'introduction d'un oxhydrile en position β dans un tel corps aboutirait à la forme

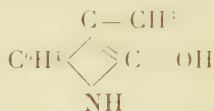


qui est l'éther méthylique de l'indoxyle et ne peut donc plus être éthérifiée par l'acide sulfurique ; ou bien l'oxhydrile se fixerait en position β , mais le skatol

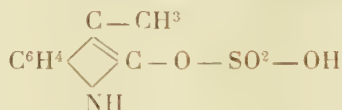
aurait perdu son méthyle, et l'on retomberait simplement sur l'indoxyle.



Il ne peut donc y avoir ni skatoxyle homologue de l'indoxyle, ni acide skatoxylsulfurique homologue de l'acide indoxylsulfurique. Il pourrait d'ailleurs exister une oxyskatol homologue de l'oxindol, portant l'oxhydrile en position α



et capable d'être éthérifié en acide oxyskatolsulfurique.



mais la mise en liberté de l'oxyskatol avec oxydation ne pourrait donner lieu à une couleur du groupe de l'indigo ayant des groupes chromophores semblables, que si CH^3 était oxydé ; on retomberait alors sur l'indigo. L'idée même du skatoxyle et de ses dérivés est donc un non sens chimique.

Ch. PORCHER et Ch. HERVIEUX [87] (1905) pensent qu'il n'est pas obligatoire que le skatol s'élimine sous forme d'un composé susceptible de pouvoir fournir une couleur du groupe de l'indigo. Pour eux, ce qui est un non-sens chimique, ce n'est pas l'idée du skatoxyle (qui peut très bien exister avec un oxhydrile en position α), c'est celle de son dérivé indigomorphe, qui

serait au skatoxyle ce que l'indigotine est à l'indoxyle. Le chromogène skatolique n'est pas entraîné par l'acétate neutre de plomb, il est précipité à fond par l'azotate mercurique et presque totalement par l'acétate basique de plomb (qui ne précipite pas l'indican). Se basant sur la décoloration du rouge skatolique par neutralisation ou alcalinisation, et sur sa réapparition par une nouvelle acidification, les auteurs pensent que le skatol pourrait s'éliminer par les urines sous forme d'un chromogène salin incolore que les acides forts, seuls, dédoubleraient libérant un acide coloré.

P. GROSSER [45] (1905) a constaté, après administration de skatol à des lapins, que l'excrétion urinaire des éthers sulfuriques augmente d'abord manifestement, pour devenir ensuite très minime. Il estime, en conséquence, que la forme sous laquelle s'éliminent les dérivés du skatol et de l'indol est différente. L'organisme non accoutumé réagit à l'introduction de skatol par une forte décharge d'éthers sulfuriques; l'organisme accoutumé se débarrasse autrement de la substance, peut-être par formation de liaisons glycuroniques.

J.-Ph. STAAL [106] (1905) se propose de rechercher la nature du chromogène de l'urine normale qui produit, sous l'action des acides et d'une trace d'oxydant, ce qu'on appelle le rouge skatolique. Il traite donc de l'urine humaine normale suivant le procédé de *Stokvis* pour la séparation des chromogènes indigotique et skatolique (v. p. 64). Le « rouge de skatol » ne peut être séparé de sa solution ni par concentration, ni par précipitation par l'acétate de plomb, le nitrate d'argent, l'acétate ou le nitrate de mercure. Par contre, *Staal*

a réussi à préparer, en traitant par le carbonate de magnésium l'extrait éthéro-acétique débarrassé d'indican, une combinaison magnésienne du chromogène du « rouge skatolique » sous forme d'une poudre brun jaune, amorphe, soluble dans l'eau, l'alcool, les alcalis et les acides minéraux (les solutions ne présentent pas de bandes d'absorption), insoluble dans l'éther, le chloroforme, l'acétone. Cette combinaison qui donne, sous l'action des réactifs, « du rouge skatolique » renferme du magnésium, du carbone, de l'hydrogène, de l'azote, mais pas de soufre ; elle renferme en outre, à côté du chromogène, de l'acide acétique et de l'acide hippurique. Le chromogène du « rouge skatolique » n'est pas un conjugué sulfurique, il n'est pas non plus un conjugué glycuronique. Peut-on même en extraire du skatol ou de l'indol ? Au cours de la recherche de l'acide sulfurique conjugué, après addition de chlorure de baryum à la solution de chromogène, l'auteur obtient un filtrat brun, qui prend encore une belle coloration rouge après addition d'acide chlorhydrique et de I ou II gouttes de nitrite de potasse à 50 centigrammes pour 100 ; ce filtrat renfermant donc abondamment du chromogène, est divisé en deux moitiés, qui sont soumises à la distillation, l'une avec de la potasse et de la poudre de zinc, l'autre avec de l'acide sulfurique et de la poudre de zinc. La distillation terminée, les deux résidus se colorent encore en un beau rouge par l'acide chlorhydrique et le nitrite de potasse. Les deux distillats et les deux résidus sont agités avec de l'éther, celui-ci est distillé et les restes repris par l'alcool : aucune de ces solutions alcooliques

ne donne la réaction du skatol avec le trinitrobenzène symétrique. La sublimation du chromogène, sa distillation avec de la soude ou de l'acide sulfurique (sans réduction simultanée) même son attaque par des bactéries ne fournissent pas davantage de skatol, ni d'ailleurs d'indol. *Staal* conclut donc que le chromogène de ce qu'on appelle rouge skatolique dans l'urine normale, n'est pas, au sens chimique, un dérivé du skatol ; il y a peut-être de tels dérivés dans l'urine, mais ils ne sont pas, dans l'urine humaine normale, le chromogène de ce qu'on appelle le rouge skatolique.

M. JAFFÉ [57] (1908), pour préparer le chromogène skatolique, précipite les urines qui en renferment par les acétates de plomb, lave à l'eau le précipité plombique et l'attaque à froid par l'acide sulfurique dilué ; le chromogène, libéré, est enlevé par une extraction énergique à l'éther. Le chromogène skatolique donne un peu d'indol lorsqu'on le distille avec de l'eau ou mieux avec de la soude diluée.

Al. ELLINGER [27] (1910) écrit que d'après des expériences à publier de *Jaffé*, *Ellinger* et *Flamand* le chromogène du rouge skatolique serait peut-être la leucoliaison d'une couleur triindylméthanique.

CHAPITRE VIII

LA COULEUR SKATOLIQUE

Si le problème de la nature du chromogène skatolique n'est pas encore résolu, celui de la constitution chimique de la couleur dérivant de ce chromogène ne l'est pas davantage. La plupart des chercheurs ont obtenu de la couleur skatolique impure, souillée notamment de produits indigotiques ou de dérivés d'autres indols. C'est pourquoi les caractères mêmes de la couleur skatolique devront être soumis à une nouvelle enquête : certains d'entre eux sont définitivement établis, et le mémoire de *Porcher* et *Hervieux* est tout à fait fondamental à ce sujet ; mais, depuis 1904-1905, des faits ont été publiés qui rendent nécessaire une revision de la question. Les données relatives à la couleur skatolique et notamment à sa « couleur » paraîtront parfois divergentes : il n'y a là souvent qu'une apparence, attribuable aux conditions expérimentales et susceptible d'être ultérieurement interprétée. Mais, souvent aussi, les caractères attribués à la couleur skatolique ne lui appartiennent pas et ne relèvent que des impuretés entraînées avec elle. Tels quels, je les décrirai cependant en détail, car le moment ne me semble pas encore propice à tenter de séparer l'ivraie du bon grain dans les travaux des différents auteurs qui se sont occupés de la question. Je rapprocherai d'ailleurs des données propre-

ment expérimentales sur la couleur skatolique les données relatives à certaines couleurs urinaires (mentionnées au chapitre VI) qui lui sont vraisemblablement identiques, au moins pour partie d'elles-mêmes.

RABUTEAU [89] (1875), pour préparer l'uroérythrine, traite l'urine normale par l'acide chlorhydrique et entraîne la couleur dans l'alcool amylique. En évaporant au bain-marie la solution amylique d'érythrine, il obtient une substance rouge. Dissoute dans l'eau et soumise à l'action de l'hydrogène naissant (zinc et acide chlorhydrique), (ou amalgame de sodium), la substance devient peu à peu jaune, puis tout à fait incolore. Les alcalis et les carbonates alcalins ramènent la solution rouge à la couleur jaune plus ou moins normale de l'urine. Réciproquement, lorsqu'on traite par les oxydants la solution de matière colorante ainsi modifiée, ou simplement si on l'abandonne à l'air, elle repasse au rouge; l'acide plombique ($Pb\ O^2$) au contact de l'acide chlorhydrique produit cet effet; le chlore, employé en très faible quantité, produit le même résultat, mais employé en excès il détermine une décoloration complète.

L. BRIEGER [13] (1877) montre que l'urine des lapins ayant reçu du skatol sous la peau, se colore par l'acide chlorhydrique fort en violet rouge; de la solution colorée se sépare une matière violet sale qui n'est pas de l'indigo; chauffée sèche, cette substance ne se sublime pas et est amorphe; elle est soluble dans l'alcool absolu et dans l'acide sulfurique concentré en rouge vineux; le rendement en matière colorante est d'ailleurs plus abondant si l'on traite l'urine par l'acide chlorhy-

drique et quelques gouttes d'une solution de chlorure de chaux. Cette dernière réaction permet à l'auteur d'attribuer à la présence du dérivé skatolique la coloration rouge ou violette que donne l'urine humaine à l'épreuve de *Jaffé* pour l'indican. Un peu plus tard [14] (1878) *Brieger* rapporte que la même couleur se dissout en rouge violet dans l'alcool absolu, l'éther, le chloroforme; plus tard encore [15] (1879) il dit aussi qu'elle est facilement soluble dans l'alcool chaud. Enfin, en 1880, *Brieger* [16] cherche à préparer la couleur skatolique en partant de l'ensemble des liqueurs urinaires résiduelles écartées aux divers temps de la préparation du skatoxylsulfate de potasse. Ces résidus sont additionnés d'un tiers de volume d'acide chlorhydrique concentré et chauffé; par refroidissement un précipité rouge se sépare, amorphe, qu'on lave à l'eau et à l'éther « pour enlever l'indigo », puis qu'on dessèche sur l'acide sulfurique. La couleur skatolique est insoluble dans l'éther et dans l'eau, elle se dissout facilement dans l'alcool qu'elle colore en rouge Bourgogne; si l'on évapore l'alcool, la couleur se transforme en un produit brun, insoluble dans l'éther, l'eau et l'alcool. L'analyse de cette couleur n'a pu conduire à l'établissement d'une formule. Si l'on chauffe la couleur rouge, ou le produit brun insoluble dans l'alcool, avec de la poudre de zinc, l'odeur pénétrante du skatol se dégage; un petit sublimé se produit, dont la matière donne aussi les réactions du skatol. Rappelons enfin que les cristaux considérés par *Brieger* comme du skatoxylsulfate de potasse, dissous dans l'eau, donnaient, par addition d'acide chlorhydrique concentré, une solution rouge.

P. PLOSZ [79] (1883) dit que l'uromélanine se forme par oxydation en milieu fortement acide ; l'oxydation se produit plus lentement à froid qu'à chaud. En distillant l'alcool amylique des extraits d'uromélanine, il reste un résidu brun noir, renfermant encore différentes substances solubles dans l'eau, urobiline, traces de sels, etc... ; quant à l'uromélanine, elle est entièrement insoluble dans l'eau et les acides dilués ; l'acide acétique fort et l'acide chlorhydrique la dissolvent un peu, l'acide sulfurique concentré davantage ; elle est presque insoluble dans l'éther et le chloroforme ; l'alcool en dissout un peu et l'alcool amylique plus encore, ce dernier se colore à la longue en rouge brun sombre ; la lessive de soude bouillante en dissout une assez grande quantité, l'ammoniaque moins ; l'acide azotique concentré, bouillant, dissout l'uromélanine en rouge cerise, et en sépare d'ailleurs un résidu jaunâtre, insoluble dans l'acide ; la solution azotique, diluée d'eau, donne un précipité rouge floconneux ; la solution dans la lessive de soude, chauffée avec de la poudre de zinc, se décolore. L'uromélanine donne à la distillation sèche un distillat fortement pyrrolique.

J.-G. OTTO [77] (1884) obtient, en traitant l'urine d'un diabétique par le perchlorure de fer, une couleur rouge violette qui, reprise par l'alcool et chauffée avec de la poudre de zinc, dégage une odeur fécale. Comme *Brieger*, l'auteur cherche à isoler la matière colorante skatolique en utilisant les différents restes obtenus au cours de la préparation du skatoxylsulfate de potasse. Il reconnaît à la couleur skatolique les mêmes propriétés que *Brieger* et, comme ce dernier, n'en peut donner

de formule. Une solution aqueuse de la matière cristallisée que l'auteur considère comme du skatoxylsulfate de potasse se colore en rouge par l'acide chlorhydrique concentré ou l'acide azotique fort, en violet par le perchlorure de fer.

J. BRANDLET L. PFEIFFER [12] (1886-1887) disent que l'addition de zinc à la solution acide de la couleur rouge, étudiée par eux dans l'urine d'un malade atteint de mélanosarcomatose, détruit cette couleur, qui reparaît d'ailleurs par un long séjour à l'air. Cette couleur insoluble dans l'éther et le chloroforme, soluble dans l'alcool, l'alcool amylique, disparaît par neutralisation, reparaît par acidification. Elle présente deux bandes d'absorption, l'une dans le jaune vert, l'autre dans le bleu vert. Ses cendres contiennent du fer.

GIACOSA [42] (1887) constate que l'addition d'acide chlorhydrique à l'urine déféquée par l'acétate neutre de plomb fait apparaître une couleur rouge qu'on peut recueillir dans l'alcool amylique. L'extrait amylique, rouge rubis, est lavé à l'eau distillée et soumis à la distillation. Le résidu, lavé à l'eau tiède et à l'ammoniaque diluée, est desséché puis repris par l'éther absolu. L'éther est évaporé; il reste une poudre brune qui, brûlée, donne 0,45 pour 100 de cendres presque uniquement constituées par du fer. La couleur fond vers 100-120°; elle est soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme, et, dans ces deux derniers solvants, présente une fluorescence verte. La couleur est détruite par chauffage avec de l'acide chlorhydrique.

Br. MESTER [65] (1887) n'ayant pu préparer le skatoxylsulfate de potasse en partant de l'urine de chiens

auxquels il avait fait ingérer du skatol, cherche à obtenir la couleur skatolique en traitant par l'acide chlorhydrique concentré les liqueurs résiduelles provenant de la tentative de préparation du skatoxylsulfate et contenant en abondance le chromogène skatolique. Une partie alcoolique de ces résidus est additionnée d'acide chlorhydrique : il se forme un précipité en flocons légèrement colorés qui sont dissous dans l'éther ; l'éther est évaporé en grande partie au bain-marie et la couleur précipitée par l'eau ; si l'évaporation de l'éther est trop poussée, la couleur se change en une masse brun rouge puis noir de charbon, insoluble dans l'éther. Une autre partie alcoolique de résidus est mélangée avec de l'acétate neutre de plomb, débarrassée du plomb par l'acide sulfhydrique, et de ce dernier par la chaleur ; la liqueur est ensuite additionnée d'acide chlorhydrique, la couleur qui se forme est un produit d'oxydation du chromogène ou d'un corps provenant du dédoublement de ce dernier ; la couleur n'apparaît pas si l'on fait agir, en même temps que l'acide, des réducteurs, notamment l'hydrogène à l'état naissant : si l'on ajoute à la solution qui renferme le chromogène de l'acide chlorhydrique et une feuille d'étain, il ne survient qu'un faible rosissement de la liqueur, lequel, l'hydrogène se développant, disparaît au point que seules les couches tout à fait supérieures du liquide, restées au contact de l'air, paraissent légèrement colorées en rouge. L'analyse de la matière colorante n'a pu conduire à l'établissement d'une formule. La couleur est amorphe ; par chauffage et dessication au bain-marie, après avoir été séchée sur

l'acide sulfurique. elle perd de l'eau et son poids peut ainsi diminuer de 10 pour 100. La couleur devient peu à peu violet sombre et brunit sous l'influence de l'air ; elle possède des propriétés basiques et acides, elle est soluble en rouge cerise dans les acides chlorhydrique et sulfurique, en jaune dans les alcalis et l'ammoniaque, elle se dissout dans l'alcool et l'alcool amylique en violet sombre ; elle est soluble dans l'éther et le chloroforme, insoluble dans l'eau. D'après l'auteur, une partie du skatol qu'il a fait ingérer à ses chiens passerait peut-être dans l'urine sous forme d'acide skatoxyglycuronique ; l'action de l'acide chlorhydrique dans la formation de la couleur skatolique reposerait alors sur la rupture de la liaison en skatoxyle et acide glycuronique, suivie de l'oxydation du skatoxyle. *Mester* est disposé à identifier avec la couleur skatolique l'uro-érythrine de *Heller*¹, la purpurine de *Golding Bird*, l'uroroséine de *Nencki* et *Sieber*, la couleur de *Giacosa*.

E. SALKOWSKI [99] (1889) rapporte à l'action dédoublante puis oxydante exercée par l'acide sur les phénylsulfates et les éthers sulfuriques de l'indoxyle et du skatoxyle la couleur rouge qui prend naissance dans l'urine additionnée d'acide azotique, lors de la réaction de *Rosenbach*.

H. ROSIN [92] (1889-1891) pense que la prétendue couleur skatolique qui se manifeste lors du chauff-

¹ La couleur qui se fixe sur les sédiments uratiques de l'urine, l'uroérythrine de *Simon*, que *Heller*, *Thudichum*, *Mac Munn* ont également étudiée, et que certains auteurs identifient à la couleur skatolique, me paraît en être différente.

fage de l'urine avec l'acide chlorhydrique ou lorsqu'on effectue la réaction de *Jaffé*, n'est que de l'indirubine, ou qu'un mélange d'indigo rouge et bleu, ou que de l'uroroséine de *Nencki* et *Sieber*. Quant aux couleurs extraites de l'urine par *Brieger* et par *Mester*, après administration de skatol aux animaux, et qui diffèrent d'ailleurs entre elles, leurs propriétés présentent, comparées à celles de l'indirubine, d'essentiellles différences; ce sont notamment des couleurs très fragiles, tandis que l'indirubine est un produit très résistant. L'uroérythrine et la couleur de *Giacosa* ne sont pas de l'indirubine. La couleur de *Rosenbach* est en partie constituée par du rouge d'indigo.

La couleur rouge prise par toute urine additionnée d'acides et qui, d'après Rosin, paraît être une modification par ces derniers du pigment jaune urinaire, n'est pas de l'indirubine, car elle est détruite par les alcalis et ne passe pas dans l'éther; elle n'est pas non plus de l'uroroséine dont elle se différencie notamment par l'absence de spectre caractéristique; elle se détruit au cours de l'évaporation de ses solutions.

C. RÖSSLER [94] (1901), évaporant à siccité des extraits de rouge skatolique dans l'alcool amylique, simplement obtenus par agitation avec l'alcool de l'urine acidifiée, recueille un résidu brun qui se dissout facilement dans le chloroforme. Ce résidu est distillé avec de la poudre de zinc et les produits de distillation donnent avec le nitro-prussiate de soude ou le copeau de sapin imbibé d'acide chlorhydrique les mêmes réactions que le skatol.

B.-J. STOKVIS [110] (1901) traite la solution de chro-

mogène skatolique, obtenue suivant son procédé en partant de l'urine humaine, par le réactif d'*Obermayer* ou par l'acide chlorhydrique et le chlorure de chaux, puis l'éther acétique; il obtient une belle solution pourpre présentant au spectroscope deux bandes d'absorption entre D et E; la couleur se dissout complètement dans l'alcool amylique, pas du tout dans l'éther, difficilement dans le chloroforme. La coloration pourpre ne se manifeste qu'en solution fortement acide, elle passe au jaune en solution neutre ou alcaline.

L.-C. MAILLARD [62] (1903) est d'avis que la coloration rouge observée par *Jaffé* au cours de sa réaction à l'hypochlorite est attribuable à l'indoxyle et due à la production d'indirubine; il dit à propos des travaux de *Brieger* sur la couleur urinaire skatolique, qu'on ne saurait parler autrement si l'on voulait décrire la formation de l'indirubine sous l'action de l'acide chlorhydrique seul, dans une urine riche en acide indoxylsulfurique. La couleur skatoxylique d'*Otto*, la couleur skatolique de *Mester* sont de l'indirubine, au moins pour une partie de ces substances qui ne sont pas des individualités pures, et dont les caractères ont été décrits d'une manière insuffisante. L'indirubine constitue une partie de la couleur « rouge bourgogne » de *Rosenbach*. L'uroérythrine de *Simon*, la purpurine de *Golding Bird*, l'uroroséine de *Nencki* et *Sieber*, la couleur de *Giacosa*, toutes insolubles dans le chloroforme et solubles dans l'eau, doivent être bien distinguées de l'indirubine. Peut-être faudra-t-il joindre à ce groupe des couleurs aqueuses certaines matières colorantes, mal décrites et mal définies, que

divers auteurs ont observées à la suite de l'administration de skatol aux animaux et qualifiées à tort de couleurs skatoxyliques. Peut-être même les couleurs insolubles dans le chloroforme, énumérées ci-dessus, dérivent-elles plus ou moins directement du skatol.

M. GENTZEN [41] (1904) estime qu'on n'est pas fondé à rapporter sans plus à l'indirubine la couleur rouge d'une urine skatolique, même lorsqu'elle se laisse entraîner en totalité ou en partie dans le chloroforme, au cours de l'épreuve d'Obermayer.

Ch. PORCHER et Ch. HERVIEUX [87] (1905) se sont relativement peu préoccupés de l'étude du rouge skatolique considéré en lui-même, indépendamment de ses caractères spectraux et de solubilité. L'insolubilité du rouge skatolique dans l'éther ordinaire et le chloroforme le différencie nettement de l'indirubine. Si, après avoir extrait la couleur skatolique par agitation de l'urine acidifiée avec de l'alcool amylique, on essaie de décolorer cet extrait amylique par neutralisation ou alcalinisation, on constate que la décoloration totale de l'alcool amylique est difficilement obtenue, même lorsqu'il y a un grand excès de soude. Les flocons de rouge skatolique qui se déposent dans les urines acidifiées, témoignant ainsi de l'insolubilité de la couleur dans l'eau fortement acide, sont, eux, parfaitement solubles dans les liqueurs alcalines. Le fait que le rouge skatolique disparaît, en solution aqueuse, par neutralisation ou alcalinisation pour réapparaître à nouveau par acidification, semble indiquer que les acides forts agissent sur un chromogène salin incolore, le chromogène skatolique, qu'ils dédoublent en donnant un acide

coloré, le rouge skatolique. L'extrait dans l'alcool amylique, en partant des urines, du rouge skatolique est décoloré par les réducteurs (poudre de zinc et acide acétique ou chlorhydrique), la couleur réapparaît sous l'influence des oxydants maniés avec prudence, tels les persulfates alcalins ajoutés par petites pincées ; l'inverse ne peut être observé : lorsque la couleur a disparu sous l'influence d'un grand excès d'oxydant en milieu chlorhydrique, elle ne peut être régénérée par l'emploi des réducteurs. Le rouge skatolique pur, en solution dans l'alcool amylique, présente au spectroscope une bande d'absorption située à droite de la raie D du sodium et s'étendant entre les longueurs d'onde λ 577 et λ 550.

D'après *Porcher* et *Hervieux* les couleurs rouges extraites de l'urine par *Brieger* et par *Mester*, après administration de skatol aux animaux, étaient souillées d'indirubine. Quant aux réactions employées par *Rössler* pour prouver la nature skatolique du rouge qu'il obtint, elles sont insuffisantes ; d'ailleurs, dans les conditions où il a opéré, il aurait plutôt obtenu du pyrrol.

L'uroérythrine, la purpurine de *Golding Bird*, l'uro-mélanine de *Plosz*, la couleur de *Giacosa*, celle de *Brandl* et *Pfeiffer*, présentent les propriétés du rouge skatolique. Mais dans les conditions où étaient obtenues ces couleurs, un grand nombre de substances urinaires entraient forcément en réaction : chromogène indoxyl-ique, phénols, pigments divers, et la couleur obtenue ne pouvait représenter une espèce chimique définie.

P. GROSSER [45] (1905) n'a pas réussi à recueillir le

rouge skatolique par concentration des extraits, à partir de l'urine, de cette substance dans l'alcool amylique : chaque fois l'opération fournissait un produit brunâtre, qui n'avait plus rien des propriétés de la solution primitive. L'auteur utilise alors la donnée suivante : lorsqu'on dose l'acide sulfurique des urines après administration de skatol, le précipité de sulfate de baryte est intensément coloré en rouge. Il lave donc ce précipité à l'eau chaude, puis à l'alcool, jusqu'à ce que ce dernier ne se colore plus. L'extrait alcoolique, rouge pourpre, est évaporé à siccité. Le résidu est une sorte de laque brillante, brun rouge, inodore ; lavé avec du chloroforme, il abandonne tout d'abord à ce dernier, dans l'expérience décrite, une couleur rouge qui devait être de l'indirubine. Le résidu est ensuite repris par l'acétone : une partie de la substance passe dans ce solvant qui est ensuite évaporé. Il reste donc finalement deux résidus : l'un soluble dans l'alcool seulement, l'autre soluble dans l'alcool et l'acétone. Tous deux sont dissous complètement dans une solution diluée de lessive de soude et les solutions neutralisées par de l'acide chlorhydrique dilué, qui précipite, dans toutes deux, une couleur brun rouge. Les précipités sont lavés à l'eau chaude, puis séchés dans le vide sur le chlorure de calcium.

L'un, celui qui provient du résidu soluble uniquement dans l'alcool, est constitué par une poudre d'éclat métallique, violette noire, amorphe, soluble en rouge pourpre dans l'alcool (et présentant, dans cette solution, une étroite bande, peu distincte, entre D et E) insoluble dans l'acétone, l'éther, le chloroforme, un

peu soluble en brun jaune dans l'éther acétique, très soluble en brun rouge dans l'alcool amylique. Ce premier précipité, chauffé avec de la poudre de zinc, dégage une odeur intense de skatol, et libère même suffisamment de ce corps pour qu'on puisse l'identifier par ses réactions. L'autre précipité, celui qui correspond au résidu soluble dans l'alcool et l'acétone, est constitué par une poudre amorphe, brun rouge, d'aspect métallique, soluble en rouge écarlate dans l'alcool et l'acétone (la solution alcoolique présente deux bandes d'absorption, l'une entre D et E, l'autre entre le vert et le bleu), un peu soluble en rose rouge dans l'éther et le chloroforme, incomplètement soluble en rouge jaunâtre dans l'éther acétique, complètement soluble en rouge dans l'alcool amylique. Le premier précipité représente la couleur skatolique proprement dite. L'auteur dit que la couleur obtenue par *Mester*, et qui est soluble dans l'alcool et l'éther, ne peut nullement être regardée comme du rouge skatolique : il identifie, d'autre part, ce dernier à l'uroroséine.

J.-Ph. STAAL [106] (1905) utilise, pour ses recherches sur le « rouge de skatol », la solution de chromogène skatolique préparée suivant la technique de *Stokvis*, en partant de l'urine humaine normale : cette solution ne se colore pas par le réactif de *Bouma* (isatine chlorhydrique); elle prend une belle teinte pourpre sous l'action du réactif d'*Obermayer*, ou de l'acide chlorhydrique et du chlorure de chaux. Pour produire la couleur, l'auteur traite de préférence la solution de chromogène par l'acide chlorhydrique et quelques gouttes d'une solution très diluée de nitrite de potasse.

Le traitement par l'acide chlorhydrique seul, sans oxydants, ne détermine aucune coloration : la couleur est donc un produit d'oxydation et ne provient pas seulement de la libération d'un acide coloré en rouge. La solution colorée présente deux bandes d'absorption dans le vert entre D et E; cette solution aqueuse cède entièrement sa couleur à l'alcool amylique, pas du tout à l'éther ni au chloroforme. Les alcalis rendent brune la solution rouge, une nouvelle acidification fait réparaître la couleur rouge. La combinaison magnésienne de chromogène préparée par l'auteur donne, sous l'action des réactifs, du « rouge skatolique »; si l'on additionne d'acide chlorhydrique et de nitrite de potasse une solution concentrée de ce composé magnésien, une partie de la couleur formée précipite. Ce précipité rouge, soluble dans l'alcool et l'acétone, se transforme bientôt en une couleur brune, insoluble dans les solvants précités, et que seuls peuvent dissoudre les acides minéraux forts; la nouvelle solution ne présente plus aucune bande d'absorption. Le « rouge skatolique » en solution pure, acide, est très résistant; l'auteur a pu en conserver un échantillon plus d'un an et demi sans que la couleur pâlit; mais, dans l'urine, le rouge tend à disparaître au bout de quelques heures. *Staal* identifie la couleur obtenue par lui, d'une part à l'uroroseïne de *Nencki* et *Sieber*, d'autre part à la couleur obtenue par *Porcher* et *Hervieux*, après administration de skatol aux animaux.

Ch. PORCHER [80] (1907) a pu obtenir un peu d'indirubine, et seulement de l'indirubine, soluble dans l'éther, en partant des urines d'animaux ayant reçu du

skatol, additionnant à froid ces urines du 1/10 de leur volume d'une solution d'isatine à 2 pour 1.000 d'acide chlorydrique, et chauffant avec précaution.

M. JAFFÉ [57] (1908) dit que le rouge skatolique n'est qu'un mélange de couleurs, ou qu'en tous cas, s'il est primitivement homogène, il se fragmente rapidement. Pour préparer le rouge skatolique, l'auteur additionne l'urine d'acide chlorhydrique et de perchlorure de fer, l'abandonne à elle-même plusieurs heures et obtient un précipité violet rouge facilement et complètement soluble dans l'éther; la précipitation de la matière colorante peut d'ailleurs être obtenue en quelques instants si l'on chauffe l'essai, mais sa nuance est alors plus sombre et sa solubilité dans l'acétone en partie perdue. La couleur skatolique de *Jaffé* ne présentait pas le spectre que *Porcher* et *Hervieux* décrivent à cette couleur. A la distillation avec de l'eau, ou mieux avec de la soude diluée, la couleur skatolique donne un peu d'indol.

Ch. PORCHER [81] (1909) montre que les flocons de rouge skatolique précipités de l'urine par l'acide hydrofluosilicique, bien purifiés et mis en suspension dans l'eau, donnent de l'indol à la distillation; en milieu acide, il y a dégagement concomitant de CO^2 , en milieu alcalin la production d'indol est plus rapide et plus abondante. Il y a tout lieu de croire que dans la décomposition lente du rouge skatolique, avec production d'indol pendant la distillation, il se fait transitoirement de l'acide indolcarbonique.

Al. ELLINGER et Cl. FLAMAND [30] (1909) émettent l'hypothèse que la couleur rouge qui se produit par

acidification dans l'urine, après administration de skatol, et qu'on nomme le « rouge de skatol », appartiendrait, ainsi que l'uroroséine, aux couleurs du groupe du triindylméthane, trouvé par eux.

CHAPITRE IX

L'UROROSÉINE

On a vu que de nombreux auteurs identifient la couleur skatolique et l'uroroséine; l'histoire de cette dernière couleur doit donc être sommairement rapportée.

E. et H. SALKOWSKI [101] (1880) découvrent parmi les produits de putréfaction des albuminoïdes un acide skatologène, qu'ils ne tardent pas à considérer comme l'acide skatolcarbonique, et qui n'est autre que l'acide indolacétique.

E. BAUMANN [3] (1880), au cours de la préparation des oxyacides de l'urine, trouve, à côté de ceux-ci, un acide skatologène se comportant comme l'indol sous l'action de l'acide azotique fumant, mais qu'il n'ose identifier à la substance skatologène des Salkowski.

M. NENCKI et N. SIEBER [73] (1882) obtiennent, en additionnant d'acide chlorhydrique pur l'urine, claire comme de l'eau, d'un diabétique, une belle couleur rose qu'ils dénomment uroroséine, et qu'ils retrouvent dans d'autres urines. Pour la mettre en évidence, ils conseillent d'ajouter à 50-100 centimètres cubes d'urine

5-10 centimètres cubes d'acide sulfurique ou chlorhydrique à 25 pour 100, et d'agiter l'urine acidifiée avec un peu d'alcool amylique, qui entraîne la totalité de la couleur. L'extrait amylique, rouge, présente à l'examen spectroscopique une bande caractéristique entre D et E, un peu à droite de la raie du sodium. La couleur est insoluble dans l'éther, le chloroforme, le benzène, le sulfure de carbone, difficilement soluble dans l'éther acétique. L'ammoniaque, les alcalis fixes et les carbonates alcalins décolorent la solution rouge; la couleur reparaît si l'on acidifie à nouveau. La solution acide d'uroroséine se décolore instantanément si on l'agite avec de la poudre de zinc. L'uroroséine paraît provenir d'un éther sulfurique sur lequel agiraient les acides minéraux. C'est une couleur peu résistante : dans les urines la couleur disparaît en quelques heures ; la putréfaction la détruit; l'évaporation de ses solutions ne laisse qu'un résidu brun. L'uroroséine offre une grande ressemblance avec les couleurs de rosaniline.

E. SALKOWSKI [97] (1884) recherche ce que devient l'acide skatolcarbonique (indolacétique) ingéré par l'animal. Il précise tout d'abord les réactions colorées fournies par cet acide ou ses sels alcalins : 1° L'acide skatolcarbonique, en solution à 1/1.000 donne, avec quelques gouttes d'acide azotique pur et quelques gouttes de nitrite de potasse à 2 pour 100, une couleur rouge cerise, qui finit par précipiter, et qui est soluble dans l'éther acétique ; cette solution, qui présente au spectroscope une bande d'absorption dans le vert, est décolorée par l'addition de lessive de soude ; celle-ci se teinte d'ailleurs en jaune intense; acidifiée par l'acide

chlorhydrique elle se recolore rouge. La couleur est soluble dans l'alcool amylique, insoluble dans l'éther, le benzène, le chloroforme. Un excès de nitrite de potasse empêche la réaction ou détermine une rapide décoloration de l'essai. 2° L'acide skatolcarbonique donne avec l'acide chlorhydrique et quelques gouttes de chlorure de chaux à 1-2 pour 100, une couleur rouge pourpre, soluble dans l'alcool amylique, insoluble dans l'éther, le benzène, le chloroforme. 3° L'acide skatolcarbonique à 1/10.000, additionné de quelques gouttes d'acide chlorhydrique et de II-III gouttes d'une solution diluée de perchlorure de fer donne, par chauffage, dès avant l'ébullition, une couleur violette intense; dans les mêmes conditions l'acide skatolcarbonique à 1/1.000 donne une coloration cerise.

L'acide skatolcarbonique ingéré par le lapin traverse sans modification l'organisme de cet animal; une heure et demie après l'ingestion, l'acide est déjà directement décelable par ses trois réactions dans l'urine, qui ne les présentait pas avant l'expérience. Une grande partie de l'acide ingéré peut d'ailleurs être récupérée de l'urine.

L'auteur réussit également à préparer, à partir de l'urine humaine, des solutions claires, acides, donnant les réactions de l'acide skatolcarbonique.

C.-A. HERTER [48] (1908) établit que le chromogène donnant dans l'urine, en présence d'acide chlorhydrique fort (et des nitrites que les bactéries ont fait sortir des nitrates), l'uroroseïne de *Nencki* et *Sieber*, est l'acide indolacétique. L'éther enlève ce corps à l'urine et l'auteur a pu l'identifier avec de l'acide indolacétique

préparé par l'action du *b. coli* sur du tryptophane. L'intestin du malade ayant fourni l'urine à urososéine contenait de l'acide indolacétique, et aussi des bactéries capables de décomposer les protéiques avec production de cet acide. *Herter* regarde l'urososéine comme différente du rouge skatolique.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES. — OBJET DES RECHERCHES.

Les faits rapportés dans la première partie de ce mémoire se laissent ramener à quelques données cardinales :

1° Le skatol administré aux animaux détermine l'apparition dans leurs urines d'un chromogène spécial.

2° La constitution chimique de ce chromogène n'est pas encore établie.

3° Lorsqu'on traite ces urines par les acides minéraux forts, de préférence l'acide chlorhydrique, il se produit, aux dépens du chromogène d'origine skatolique, une couleur rouge, de composition inconnue.

4° Cette couleur skatolique se laisse néanmoins caractériser par ses propriétés ; elle est insoluble dans l'éther et le chloroforme, ce qui la différencie péremptoirement de l'indirubine, elle est soluble dans l'alcool amylique et, dans ce solvant, présente à l'examen spectroscopique une bande d'absorption caractéristique.

5° Les propriétés du rouge skatolique rapprochent étrangement cette couleur de l'uroroséine de *Nencki* et *Sieber*, dont le chromogène serait, d'après *C.-A. Herter*, l'acide indol pr 3 acétique.

6° Le skatol est un produit normalement présent dans le gros intestin, chez de nombreux animaux.

7° En corrélation avec cette présence de skatol dans l'intestin, il semble exister, dans les urines normales de ces animaux, du rouge skatolique.

8° Pour certains auteurs, le rouge skatolique des urines normales n'est que de l'uroroséine.

Conditions du problème. — Si le lecteur s'est donné la peine de suivre pas à pas le long exposé de faits qui constitue la première partie de ce mémoire, il lui apparaîtra, sans doute, qu'une revision générale de la question des dérivés urinaires d'origine skatolique, chromogène et couleur, basée sur une expérimentation rigoureuse, ne serait peut-être pas inutile. Pour arriver à des résultats absolument corrects, il est de toute importance de n'administrer le skatol qu'à des animaux dont les urines ne renferment, préalablement à l'expérience, aucune trace de chromogène skatolique ou de dérivés d'autres indols.

Choix de l'animal. — La grenouille peut répondre facilement à cette nécessité expérimentale. Dans leurs recherches sur les organes formateurs des chromogènes urinaires, *Cl. Gautier* et *Ch. Hervieux* [38] (1907) avaient mis en évidence un peu de couleur skatolique, à côté de traces de couleurs indigotiques, dans

l'urine normale, mais très concentrée, de la grenouille. Or, par un lavage énergique du tube digestif de cet animal, lavage réalisé en mettant simplement la grenouille à même d'absorber une assez grande quantité d'eau, on peut : 1° obtenir une augmentation notable de la sécrétion urinaire ; 2° constater qu'au bout de quelques jours, l'urine, même concentrée par la chaleur, ne fournit absolument plus trace de coloration par l'acide chlorhydrique ; en outre, cette urine est incolore, dépourvue au maximum de pigments et, si l'on a eu la précaution de lier le gros intestin afin d'interrompre le cours de son contenu vers le cloaque, absolument pure. Un animal ainsi préparé m'a semblé un sujet de choix pour étudier de façon schématique les modifications que l'organisme fait subir aux corps du groupe de l'indol, injectés dans le tube digestif ou simplement sous la peau, tout en les dirigeant vers l'émonctoire urinaire. Une telle recherche est d'ailleurs légitimée par le fait (déjà mis en évidence pour l'indol par *Cl. Gautier* et *Ch. Hervieux*) que chez la grenouille, les transformations des indols apparaissent semblables à celles que ces corps subissent dans l'organisme des mammifères.

Recherches poursuivies. — Je me propose de rapporter dans les pages qui suivent, un certain nombre de faits nouveaux relatifs : 1° à *ce que devient le skatol injecté à des grenouilles dans les sacs lymphatiques dorsaux ou dans le gros intestin* ; 2° *au lieu de formation du chromogène skatolique dans l'organisme* ; 3° *à l'action qu'exercent les rayons du*

spectre ultra-violet tant sur le chromogène que sur la couleur skatolique.

TECHNIQUE GÉNÉRALE

Le dispositif expérimental utilisé pour la récolte des échantillons d'urine nécessaires aux recherches est fort simple : chaque grenouille est placée isolément dans un récipient de verre (vase de pile) renfermant une petite éponge et recouvert d'une toile métallique. L'orifice du récipient doit permettre facilement l'introduction de la main. Chaque après-midi, vers 6 heures, les récipients renfermant l'animal et l'éponge sont rapidement, et à deux ou trois reprises, remplis d'eau ordinaire, prise au robinet du laboratoire, et vidés sitôt que remplis.

Récolte de l'urine. — Elle est faite en introduisant par l'orifice cloacal un petit tube de verre assez mince, de 4 millimètres de diamètre interne, dont l'extrémité, mousse, présente, en biseau, un orifice ovalaire de 4 à 5 millimètres de grand diamètre : l'urine s'écoule avec une vitesse variable et tombe directement dans une petite éprouvette graduée.

Pour qu'il n'y ait pas de pertes accidentelles d'urine, il importe de saisir l'animal, avec la main gauche, rapidement mais sans brutalité en tâchant en même temps de placer sur l'orifice cloacal l'extrémité de l'index de la même main. La main droite tient la sonde inclinée entre le pouce et la deuxième phalange de l'index, l'extrémité à introduire en haut, tandis que l'autre extrémité de la sonde plonge dans la petite éprouvette, tenue entre la paume et les autres doigts repliés.

Tous les soirs, immédiatement après l'avoir lavé, on

sonde l'animal, et cette urine, s'il y en a, est rejetée. Dans la journée on pratique trois sondages pour la récolte des urines, le premier vers 8 heures du matin, le second vers 1 heure après midi, le dernier un peu avant le lavage quotidien.

**CHROMOGÈNE URINAIRE ET COULEUR SKATOLIQUE
APRÈS ADMINISTRATION DE SKATOL A LA GRENOUILLE**

Il était tout d'abord indiqué de savoir si l'on peut obtenir, avec l'urine de grenouilles ayant reçu du skatol, les réactions urinaires caractéristiques qui font suite à l'administration du skatol aux mammifères, réactions dont le mémoire de *Porcher* et *Hervieux* nous a incontestablement donné la description la plus complète et la plus exacte.

J'ai administré le skatol aux grenouilles de deux façons : 1° en injection dans les sacs lymphatiques dorsaux ; 2° en injection dans le gros intestin.

I. Injection de skatol dans les sacs lymphatiques dorsaux. — Le skatol a été injecté dans les sacs lymphatiques dorsaux, au moyen d'une seringue munie d'une aiguille fine ; sitôt après l'injection, on retirait vivement l'aiguille et l'on fermait le point d'injection en le touchant avec l'extrémité, rougie au feu, d'une petite baguette de verre.

EXPÉRIENCE I. — Neuf grenouilles (♀ 36 gr., 34 gr., 39 gr., 33 gr., 36 gr., 40 gr., 38 gr., 28 gr., ♂ 28 gr.) sont régulièrement sondées et lavées, comme il a été dit, pendant trois jours. Le quatrième jour, on ouvre l'abdomen à ces animaux et l'on évacue le contenu de leur gros intestin

en pressant doucement cet organe sur toute sa longueur, depuis son origine jusqu'au cloaque ; après quoi l'on intercepte la continuité du gros intestin par une ligature posée un peu au-dessus du point où il s'unit à la vessie. Le lendemain et le surlendemain, les lavages et sondages sont pratiqués régulièrement et les urines recueillies sont rejetées. Le troisième jour, après l'opération, on recueille 30 centimètres cubes d'urine. Ce même jour, après le lavage du soir toujours suivi du sondage, chacune des grenouilles reçoit dans les sacs lymphatiques dorsaux 1 milligramme de skatol (soit 1 centimètre cube d'une solution composée comme il suit : skatol 10 centigrammes, alcool à 90 degrés 30 centimètres cubes, eau ordinaire 70 centimètres cubes). Une heure après l'injection, les animaux sont profondément ivres ; mais, le lendemain matin, ils sont tous rétablis et ne présentent dorénavant pas d'autres symptômes d'intoxication. Le jour qui suit l'administration de skatol, la quantité d'urine recueillie s'élève à 36 centimètres cubes.

Les urines d'avant et d'après l'injection de skatol sont additionnées de leur volume d'eau distillée et agitées avec une vingtaine de centimètres cubes d'éther. L'urine et l'extrait éthéré qui la surnage sont séparés au moyen de l'entonnoir à décantation.

L'éther de l'extrait est évaporé et le résidu repris par 2 centimètres cubes de benzène pur. Cette solution benzénique, destinée à servir à la recherche du skatol, est mélangée de quelques gouttes d'une solution alcoolique de p. diméthylaminobenzaldéhyde à 5 pour 100, puis additionnée d'un peu d'acide chlorhydrique fort, déposé au fond du tube à réaction au moyen d'une pipette très effilée : à la limite de séparation des liquides, l'anneau bleu violacé caractéristique

du skatol apparaît dans l'extrait benzénique provenant des urines recueillies après l'injection; l'extrait provenant des urines d'avant l'injection de skatol ne donne pas la réaction.

Un peu de skatol injecté s'élimine donc en nature.

Les urines, séparées de l'extrait éthéré, sont portées un instant à l'ébullition pour chasser toute trace d'éther, et, après refroidissement, sont utilisées pour la recherche de la couleur skatolique. A cet effet, des échantillons de 5 à 6 centimètres cubes d'urine sont chauffés jusqu'à ébullition, additionnés aussitôt de leur volume d'acide chlorhydrique pur et chauffés de nouveau doucement jusqu'à début d'ébullition. Ainsi traitées, les urines d'après l'injection de skatol se colorent en un joli violet rose. On enlève totalement la couleur à l'urine en agitant cette dernière avec 1 centimètre cube et demi d'alcool amylique; la solution amylique, colorée en rubis, convenablement diluée, présente à l'examen spectroscopique une absorption de toute la partie droite du spectre, depuis le jaune, avec, semble-t-il, un maximum sur une petite étendue, à droite de la raie du sodium. La couleur ne passe absolument pas de l'urine dans l'éther. Si l'on agite très vivement l'urine avec du chloroforme, ce dernier entraîne de la couleur. Peut-être s'agit-il d'un certain degré de solubilité de celle-ci dans le chloroforme acide; en tous cas le chloroforme se décolore complètement si l'on vient à le neutraliser ou à l'alcaliniser avec un peu de soude. Les urines d'avant l'injection de skatol, traitées comme il a été décrit, ne présentent pas trace d'une coloration quelconque.

EXPÉRIENCE II. — Six grenouilles (♀ 32 gr., 37 gr., 39 gr., 33 gr., 35 gr., 44 gr.) ayant subi la ligature de l'extrémité terminale du gros intestin sont régulièrement sondées et lavées, comme il a été décrit, pendant trois jours; le quatrième jour on récolte les urines (22 centimètres cubes) pour la recherche préliminaire du chromogène. Le soir de ce même jour, après le lavage suivi du sondage, on injecte à chaque animal, dans les sacs lymphatiques dorsaux, 1 milligramme de skatol. Le lendemain on recueille les urines (27 centimètres cubes) pour la mise en évidence de la couleur d'origine skatolique.

Les urines d'avant l'injection ne renferment pas trace de chromogène skatolique.

Les urines d'après l'injection de skatol sont divisées en deux portions, dont l'une est agitée avec une quinzaine de centimètres cubes d'éther; après séparation de l'urine et de l'extrait éthéré au moyen de l'entonnoir à décanter, l'urine est portée quelques minutes à l'ébullition, afin de chasser toute trace d'éther. On traite alors de façon identique des échantillons égaux : *a*) de l'urine d'après l'injection; *b*) de la même urine agitée avec de l'éther :

1° 4 centimètres cubes d'urine sont portés un instant à l'ébullition, additionnés aussitôt du même volume d'acide chlorhydrique pur, et chauffés de nouveau, doucement, jusqu'à l'ébullition : les mélanges d'acide et d'urine, agitée ou non avec de l'éther, prennent une coloration violette, vineuse; la couleur est absolument insoluble dans l'éther, elle passe en totalité dans l'alcool amylique.

2° 2 centimètres cubes d'urine sont additionnés de

IV gouttes d'acide azotique pur et de I goutte de nitrite de soude à 2 pour 100 ; ainsi traitée, l'urine, agitée ou non avec de l'éther, se colore en un joli rose rouge ; mais la couleur pâlit très rapidement.

3° 2 centimètres cubes d'urine sont additionnés d'un égal volume d'acide chlorhydrique pur et de IV gouttes d'une solution préparée en ajoutant à 98 centimètres cubes d'eau distillée 2 centimètres cubes d'une solution saturée d'hypochlorite de soude ; par ce traitement, l'urine agitée ou non avec de l'éther se colore en rose.

4° 2 centimètres cubes d'urine sont additionnés de IV gouttes d'acide chlorhydrique pur et de II gouttes de perchlorure de fer très dilué, puis chauffés doucement jusqu'à l'ébullition ; dès avant cette dernière, les essais, tant de l'urine agitée avec de l'éther que de l'autre, se colorent en rouge rose intense, éclatant, d'un superbe effet.

Ces trois dernières réactions sont, on le voit, calquées sur celles que *E. Salkowski* employait pour démontrer la présence de l'acide skatolcarbonique (indolacétique) dans les urines, après administration de cet acide à l'animal ; le même auteur avait obtenu, avec le dérivé urinaire skatolique, des couleurs presque exactement semblables à celles fournies par l'acide skatolcarbonique ; seule la réaction au perchlorure de fer avait été douteuse.

5° Ce qui reste de l'urine skatolique non agitée avec de l'éther, est additionné à froid de son volume d'acide chlorhydrique pur : il n'apparaît immédiatement qu'une trace à peine perceptible de coloration ; après plusieurs heures, l'essai présente une teinte violet rose, assez

pâle ; le lendemain, la teinte est plus prononcée, mais inférieure encore à ce qu'on obtient en chauffant l'urine après addition d'acide chlorhydrique.

La couleur skatolique extraite de l'urine de grenouille ayant reçu du skatol dans les sacs lymphatiques dorsaux donne de l'indol à la distillation.

L'étude détaillée et approfondie de tous ces faits me permettra peut-être d'obtenir des données intéressantes concernant la nature du chromogène et de la couleur d'origine skatolique. Je poursuis justement l'étude des températures élevées, de la putréfaction, des agents oxydants et réducteurs sur le chromogène.

II. — Injection de skatol dans le gros intestin.

EXPÉRIENCE. — Trois grenouilles (♂ 38 gr., 30 gr., ♂ 35 gr.) sont régulièrement lavées et sondées pendant trois jours ; le troisième jour, après le lavage du soir, on leur ouvre l'abdomen, et, après avoir évacué par le cloaque le contenu du gros intestin, on pratique la ligature du bout terminal de ce dernier au-dessus de la vessie. On injecte alors dans le gros intestin une quantité indéterminée, mais telle qu'elle distend un peu l'organe, d'une solution de skatol ainsi composée : skatol 20 centigrammes, alcool à 90 degrés 10 centimètres cubes, eau distillée 10 centimètres cubes. L'injection est faite de la façon suivante : on pose, sans la serrer, une ligature à la jonction de l'iléon et du gros intestin, puis on fait pénétrer l'aiguille de la seringue dans l'iléon, à un demi-centimètre, à peu près, de sa terminaison : on la pousse alors doucement jusque dans le gros intestin : l'injection terminée, un aide serre la ligature sur l'aiguille, à la limite des deux segments intestinaux, et achève de lier à mesure qu'on retire l'aiguille. L'opération terminée, on fait déglutir encore un peu d'eau à l'animal

en lui maintenant quelques instants la tête dans un récipient rempli de ce liquide.

Les urines (12 centimètres cubes) recueillies le troisième jour, avant l'injection, ne renferment pas trace de chromogène skatolique. Le lendemain de l'injection, les urines (9 centimètres cubes) sont extraites d'abord à l'éther : l'extrait éthéré renferme du skatol ; l'urine, séparée de l'éther, boullie pour chasser toute trace de ce dernier, se colore en violet rose par chauffage avec son volume d'acide chlorhydrique pur.

DU LIEU OU SE FORME, DANS L'ORGANISME, LE CHROMOGÈNE D'ORIGINE SKATOLIQUE

La nature du chromogène d'origine skatolique est inconnue ; mais, dans une urine dépourvue d'acide indolacétique, et même de tous autres dérivés indoliques, il est néanmoins facile de reconnaître sa présence en faisant apparaître la couleur qui, sous l'action des acides, provient de ce chromogène. La question de savoir où, dans l'organisme, se forme le chromogène d'origine skatolique est donc légitimement abordable. Au point de vue physiologique, deux organes peuvent paraître, tout d'abord, intervenir dans la formation du chromogène : 1° les tuniques du gros intestin que le skatol doit traverser, à l'état normal, pour pénétrer dans la circulation ; 2° le foie « laboratoire de l'économie », auquel le skatol est amené par les veines intestinales ; la valeur hypothétique d'un tel rôle du

gros intestin est certainement amoindrie par le fait que l'injection de skatol sous la peau donne lieu au passage de chromogène skatolique dans les urines ; néanmoins le skatol pourrait être conduit aux tuniques du gros intestin par la circulation artérielle. Le moyen le plus simple d'étudier le rôle du gros intestin et du foie dans la formation du chromogène skatolique consiste évidemment à pratiquer l'ablation totale de ces organes (opération facile, chez la grenouille, et bien supportée par elle), puis, les urines des sujets étant toujours dépourvues de chromogène skatolique, à rechercher, après injection de skatol, si l'on peut faire apparaître dans l'urine émise la couleur d'origine skatolique.

ABLATION DU GROS INTESTIN. — Elle n'offre pas de difficultés. Après ouverture de l'abdomen un peu à droite de la ligne médiane, par rapport à l'animal, on attire l'organe au dehors. On pose deux ligatures sur l'extrémité terminale de l'iléon, deux ligatures dans la région où le gros intestin s'unit à la vessie ; une dernière ligature intercepte le mésentère et les vaisseaux sur l'étendue comprise entre les ligatures précédentes. Cela fait, on sectionne l'intestin entre les doubles ligatures, puis on le sépare du mésentère en sectionnant ce dernier très près du bord intestinal. Enfin, on touche avec l'extrémité rougie au feu d'une baguette de verre, les moignons intestinaux devant rester dans l'abdomen.

ABLATION DU FOIE. — Pour enlever commodément le foie, il convient de suivre la technique ci-après :

On sectionne la peau de l'abdomen, un peu à droite (4 à 5 millimètres) de la ligne médiane, par rapport à l'animal. Cette incision commence à 2 centimètres environ en avant du pubis et s'étend jusqu'un peu en arrière du point

où l'on perçoit, avec le doigt, le ressaut formé par les os coracoïdes. On sectionne ensuite le plan musculaire, à la même distance de la ligne médiane; l'incision faite aux ciseaux, pour ne pas blesser le foie, sous-jacent, commence au même point que l'incision cutanée, et se poursuit en avant jusqu'au niveau du bord antérieur, très visible, de l'os hyposternal.

A ce moment, l'animal, qui avait été jusqu'ici placé de façon que l'extrémité de ses membres postérieurs soit tournée vers l'opérateur, est disposé en sens inverse, la tête proche de l'opérateur. On attire au dehors les lobes du foie, qu'on renverse du côté de la tête de l'animal: la vésicule biliaire apparaît, on pose une ligature à sa base, et l'on enlève cet organe. A la base du lobe latéral droit, qu'on tire vers le haut, apparaît un petit isthme de substance hépatique compris avec des vaisseaux dans une enveloppe ligamenteuse transparente. Ce pédicule est lié en bloc, et la ligature posée un peu au-dessus de celle de la vésicule biliaire, un peu au-dessus de la région où l'on aperçoit l'extrême sommet, blanc jaunâtre, du pancréas.

On amène alors au dehors l'estomac et le duodénum, et on les dispose transversalement vers la gauche: à droite du pancréas, on voit une petite masse hépatique que traverse en partie la veine cave postérieure; cette masse est située dans une enveloppe ligamenteuse, allant, d'une part, à l'intestin et au pancréas, d'autre part, au poumon; on cautérise à travers l'enveloppe, au moyen d'un petit fer coudé à angle droit, monté sur manche de bois et porté au rouge, tout d'abord la petite languette hépatique qui se trouve entre le pancréas et la veine cave, puis tout ce qui se trouve de substance hépatique à la base du lobe latéral droit, au delà de la ligature, enfin, tout ce qu'on aperçoit de foie à travers le ligament d'abord, puis après avoir déchiré ce dernier, entre la veine cave et le poumon.

A ce moment, on déverse vers la droite de l'animal toute la masse hépatique et l'on dirige la région pylorique vers

le pubis. On aperçoit alors, à gauche de la veine cave, un petit lobe hépatique limité par la veine cave et le sinus hépato-cave ; on le cautérise complètement ; sa base d'ailleurs avait été déjà en partie détruite, c'est la région mentionnée plus haut qu'on apercevait par transparence à la base du lobe latéral droit entre la veine cave et le poumon.

On saisit ensuite entre le pouce et l'index de la main gauche la région intestinale qui correspond à l'insertion du ligament duodéno-pancréatico-hépatique, entre les doigts de la main droite le lobe médian ventral du foie, et l'on soulève fortement vers le haut intestin et lobe hépatique. On aperçoit alors en regardant par la gauche une portion ligamenteuse entre le pancréas et la languette hépatique, dépendance du lobe médian ventral, qui se trouve entre le pancrès et la veine cave : on sectionne ce ligament, puis, toute la masse hépatique étant déversée vers la droite, on cautérise définitivement cette languette ainsi que tout ce qui se présente de la base du lobe médian ventral, nettement limitée par la veine cave et les veines hépatiques.

Puis on soulève, en l'attirant en même temps à gauche. le lobe latéral gauche dont on cautérise profondément la base de tous les côtés, terminant par une section au fer rouge sur la région commune aux bases des lobes latéral gauche et médian ventral ; on pose ensuite une ligature sur tout le pédicule du lobe latéral gauche ; cette ligature doit respecter l'anastomose de la veine porte et de la veine abdominale.

Enfin, l'on retourne à gauche le lobe médian ventral et l'on finit de cautériser sa base en ayant soin de respecter la veine porte, qui la longe tout contre le pancréas ; après quoi, le lobe est ligaturé à sa base.

Pour terminer, les lobes hépatiques sont détachés par section au-dessus des ligatures, et les moignons complètement brûlés par le thermocautère.

Il est facile de s'assurer qu'il ne peut rester dans ces conditions que des traces infimes de substance hépatique.

EXPÉRIENCE. — Neuf grenouilles sont, pendant trois jours, régulièrement sondées et lavées, comme il a été décrit au chapitre II. Le quatrième jour, on pratique l'ablation du foie et la ligature de l'extrémité terminale du gros intestin, après avoir évacué son contenu, chez trois de ces grenouilles (série III); à trois autres on enlève le gros intestin (série II); aux trois dernières, prises comme témoins, on se contente de lier l'extrémité terminale du gros intestin, après évacuation de son contenu (série I). Le lendemain et le surlendemain les animaux sont lavés et sondés régulièrement, et les urines recueillies sont rejetées : celles des grenouilles ayant subi l'ablation du foie sont sanglantes le premier jour, colorées en brun très clair le second, elles renferment de l'albumine. Le troisième jour après l'opération, les urines sont recueillies, dans chaque série, pour la recherche préliminaire du chromogène skatolique. Le soir de ce même jour, après le lavage suivi du sondage, chacune des grenouilles des trois séries reçoit, en injection dans les sacs lymphatiques dorsaux, 1 milligramme de skatol (soit 1 centimètre cube d'une solution ainsi composée : skatol 10 centigramme, alcool à 90 degrés, 30 centimètres cubes, eau ordinaire 70 centimètres cubes). Le lendemain les urines sont recueillies pour la recherche du chromogène.

Les urines des trois séries sont, sans addition d'eau, agitées avec de l'éther, et la recherche du skatol au moyen de la p. diméthylaminobenzaldéhyde donne des résultats positifs pour toutes les urines d'après l'injection, des résultats négatifs pour toutes celles d'avant. Des échantillons égaux (4 c. c.) d'urines des trois séries sont portés un instant à l'ébullition, pour chasser toute trace d'éther, et additionnés aussitôt de leur volume d'acide chlorhydrique pur. Dans les urines des deux premières séries (I, II) la coloration obtenue est

d'un joli violet rose ; les urines des grenouilles à foie enlevé (III) se teintent en rose beaucoup plus pâle, saumoné.

Les trois échantillons colorés sont agités, chacun, avec des quantités égales (1 c. c. 50) d'alcool amylique, et la différence apparaît encore plus accentuée entre la coloration fournie par les urines provenant des animaux ayant subi l'ablation du foie, et celle des urines des deux autres séries.

Mais la différence est plus démonstrative encore à l'examen spectroscopique : tandis que les extraits amyliques des urines des deux premières séries (I, II) pré-

SÉRIES	SEXE et POIDS des animaux	AVANT L'INJECTION de skatol		APRÈS L'INJECTION de skatol	
		quantité d'urine	chromogène skatolique	quantité d'urine	chromogène skatolique
I Grenouilles témoins	♂ 24 gr.	7 c.c.	Absence	13 c.c.	Présence
	♀ 31 gr.				
	♂ 22 gr.				
II Grenouilles ayant subi l'ablation du gros intestin	♀ 28 gr.	10 c.c.	Absence	12 c.c.	Présence
	♀ 32 gr.				
	♀ 26 gr.				
III Grenouilles ayant subi l'ablation du foie	♀ 28 gr.	8 c.c.	Absence	10 c.c.	Traces
	♀ 30 gr.				
	♀ 27 gr.				

sentent, très marquée, la plage d'absorption mentionnée au chapitre précédent, l'extrait des urines de grenouilles à foie enlevé (III) ne présente dans la même zone de lumière qu'une ombre extrêmement faible ; pour rendre comparable à ce dernier spectre ceux des deux premiers extraits, il faut diluer ceux-ci, avec de l'alcool amylique, de 8 à 10 fois leur volume.

Le tableau ci-avant résume les détails de l'expérience.

RÉSULTATS. — *Le foie paraît donc être le principal organe formateur du chromogène d'origine skatolique : en l'absence du foie, on ne trouve, dans les urines, que des traces de ce chromogène.* J'espère pouvoir bientôt démontrer, par une expérience directe et positive, ce rôle de la glande hépatique.

ACTION DES RAYONS ULTRA-VIOLETS SUR LE CHROMOGÈNE ET LA COULEUR SKATOLIQUES.

J'ai étudié, avec M. Th. Nogier [40] (1910), l'action des rayons ultra-violets sur le chromogène d'origine skatolique et sur la couleur qui en dérive.

Les irradiations ont été faites au moyen de la lampe de Kromayer (modèle de Quartzlampen Gesellschaft de Hanau). On sait que cette lampe est formée d'un tube en U renversé, en quartz, renfermant du mercure. Le vide est fait dans l'appareil. Lorsqu'on vaporise le mercure au moyen d'un courant électrique arrivant par deux électrodes dans le tube de quartz, une lumière bleue verdâtre apparaît, et de nombreux rayons ultra-violets sont émis. Grâce à un dispositif

spécial, pendant le passage du courant électrique, le tube en U est refroidi par une circulation d'eau. L'appareil est contenu dans une petite caisse métallique munie sur sa face antérieure d'une fenêtre de quartz destinée à permettre la sortie des rayons ultra-violet, émis par la vapeur de mercure lumineuse. Le verre est imperméable à la presque totalité des rayons ultra-violet : le quartz, au contraire, leur est perméable jusqu'à la longueur d'onde $\lambda = 1500$ U. A. Les derniers rayons ultra-violet du spectre du mercure sont de $\lambda = 2225$ unités *Angström*¹, les derniers rayons du spectre visible étant de $\lambda = 3940$ u. A.

Les irradiations ont été pratiquées de la façon suivante : on remplissait à peu près de liquide en expérience un petit tube en quartz fondu, à parois minces, mesurant 7 millimètres de diamètre intérieur sur 6 centimètres de hauteur. Le tube était disposé sur un support, à 7 centimètres de la fenêtre de quartz de la lampe, de façon à éviter la zone calorifique qui s'étend jusqu'à 4 centimètres en avant de cette fenêtre. La luminescence de la vapeur de mercure était produite par le passage d'un courant à 135 volts, le rhéostat étant au minimum de résistance, ce qui correspond à une intensité de 4 ampères 25.

Pour les recherches fut utilisée une partie des urines recueillies au cours de l'expérience rapportée à la page 93 du présent mémoire. Cette urine qui provenait de neuf grenouilles ayant reçu du skatol dans les sacs lymphatiques dorsaux avait été préalablement additionnée de son volume d'eau distillée, agitée avec de l'éther pour extraire le skatol éliminé en nature, séparée par décantation de l'extrait étheré, et portée quelques

¹ L'unité *Angström* égale 0 μ 0001 ; on la désigne en abrégé par l'initiale A ou par u. A.

minutes à l'ébullition afin de chasser toute trace d'éther.

EXPÉRIENCES. — Quelques centimètres cubes du liquide urinaire sont portés un instant à l'ébullition, additionnés aussitôt de leur volume d'acide chlorhydrique pur et chauffés à nouveau doucement jusqu'à l'ébullition. Le mélange, coloré en violet rose, est alors divisé en deux portions : la première est conservée telle quelle, l'autre agitée avec un peu d'alcool amylique, et la teinte de cet extrait amylique, séparé, approximativement égalisée, par des additions successives d'alcool, à la teinte de la première portion.

Le mélange coloré d'urine et d'acide est, le premier, soumis à l'action des rayons : après dix minutes d'irradiation le mélange est devenu tout à fait incolore et, agité avec un peu d'alcool amylique, ne cède plus trace de matière colorante à ce dernier.

L'extrait amylique de couleur skatolique est ensuite irradié : après vingt-cinq minutes d'action des rayons, la coloration de l'extrait a viré au brun clair.

Enfin la liqueur urinaire elle-même, *avant tout traitement* par l'acide chlorhydrique, est soumise pendant vingt minutes à l'action des rayons ; chauffée alors à l'ébullition, additionnée d'acide chlorhydrique pur et portée de nouveau, doucement, jusqu'à l'ébullition, elle ne fournit *plus trace* de couleur.

Il ne sera pas sans intérêt de rechercher quelles substances résultent de cette dislocation du chromogène par les rayons ultra-violets.

CONCLUSIONS

Les faits nouveaux rapportés dans ce mémoire sont les suivants :

I. — Pour l'étude des dérivés urinaires des indols la grenouille est un réactif biologique de choix, car il est facile, chez cet animal, d'obtenir isolément dans les urines, d'ailleurs peu complexes, le dérivé de l'indol considéré.

II. — Le skatol, injecté à la grenouille dans les sacs lymphatiques dorsaux ou dans le gros intestin, détermine le passage dans les urines de l'animal d'un chromogène qui, sous l'action des réactifs, dégage la couleur skatolique.

III. — La formation de chromogène urinaire aux dépens du skatol intestinal est donc une fonction générale des animaux vertébrés.

IV. — En l'absence du foie il ne passe dans les urines,

consécutivement à l'administration de skatol, que des traces de chromogène skatolique.

V. — Le chromogène skatolique est rapidement détruit par les radiations du spectre ultra-violet.

VI. — Il en est de même de la couleur d'origine skatolique.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
FLORENCE

Vu :

LE DOYEN,
L. HUGOUNENQ

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 17 juin 1910.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.

P. JOUBIN

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Les numéros entre [] qui suivent les noms d'auteurs dans le texte du mémoire, correspondent aux numéros précédant les noms de ces mêmes auteurs dans la bibliographie par ordre alphabétique. — Les nombres qui suivent les noms des auteurs, se rapportent : le premier, au nom de la publication (numérotée également dans l'ordre alphabétique) où se trouve le travail indiqué, le second au tome correspondant de ladite publication, le troisième à la page initiale du mémoire, le dernier à l'année.

1. *Annalen der Chemie und Pharmacie, Annalen der Chemie.*
2. *Annali di chimica e di farmacologia.*
3. *Archiv für die gesammte Physiologie des Menschen und der Tiere.*
4. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie.*
5. *Archiv (Virchow's) für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin.*
6. *Archives des sciences physiques et naturelles. — Bibliothèque universelle, Genève.*
7. *Archives générales de médecine.*
8. *Atti della reale Accademia dei Lincei.*
9. *Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie.*
10. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.*
11. *Berliner klinische Wochenschrift.*
12. *Biochemische Zeitschrift.*
13. *Biologie médicale.*
14. *Bulletin de l'Académie de Médecine.*
15. *Bulletin de la Société chimique de Paris.*
16. *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten.*
17. *Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften.*
18. *Centralblatt für innere Medicin.*

19. *Centralblatt für klinische Medicin.*
 20. *Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences.*
 21. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie.*
 22. *Gazetta (La) chimica italiana.*
 23. *Journal de médecine vétérinaire et de zootechnie.*
 24. *Journal de pharmacie et de chimie.*
 25. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale.*
 26. *Journal für praktische Chemie.*
 27. *Journal (The) of biological Chemistry.*
 28. *Journal (The) of physiology.*
 29. *Lyon médical.*
 30. *Monatshefte für Chemie und verwandte Theile anderer Wissenschaften.*
 31. *Münchener Medizinische Wochenschrift.*
 32. *Pharmaceutical Journal (The).*
 33. *Pharmaceutisch Weekblad.*
 34. *Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas et de la Belgique.*
 35. *Therapeutic Gazette (The).*
 36. *Zeitschrift für Biologie.*
 37. *Zeitschrift (Hoppe-Seyler's) für physiologische Chemie.*
 38. *Zentralblatt für Physiologie.*
-
1. Baeyer (A.), 10, **13**, 2339, 1880.
 2. Bamberger (E.) und Kitchelt (M.), 10, **27**, 3421, 1894.
 3. Baumann (E.), 10, **13**, 279, 1880.
 4. — 37, **4**, 304, 1880.
 5. — 37, **10**, 123, 1886.
 6. Beitler (C.), 10, **31**, 1604, 1898.
 7. Berthelot (M.) et André (G.), 20, **128**, 959, 1899.
 8. Blumenthal (F.), Herschmann (F.) und Jacoby (E.), 38, **23**, 535, 1909.
 9. Boehme (A.), 16, **40**, 129, 1906.
 10. Bopp (F.), 1, **69**, 16, 1849.
 11. Borzi (A.), 8, **12**, 1, 372, 1904.
 12. Brandl (J.) und Pfeiffer (L.), 36, **26**, 348, 1890.
 13. Brieger (L.), 10, **10**, 1027, 1877.
 14. — 26, **125**, 124, 1878.
 15. — 10, **12**, 1985, 1879.
 16. — 37, **4**, 414, 1880.
 17. Le Calvé (J.), 7, **1**, 513, 1902.
 18. Ciamician und Magnanini, 10, **21**, 1925, 1888.
 19. Dakin (H.-D.), 27, **2**, 289, 1907.
 20. Danilewsky (B.), 3, **125**, 349 et 361, 1908.

21. Daremberg et Perroy, 14, 55, 702, 1906.
22. — 29, 107, 417, 1906.
23. Denigès (G.), 21, 64, 689, 1908, 1.
24. Dunstan (W.-R.), 32, 19, 1010, 1888-1889.
25. Ellinger (Al.), 10, 37, 1801, 1904.
26. — 10, 38, 2884, 1905.
27. — in C. Oppenheimer's *Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere*, 3, 617, 1910.
28. — und Gentzen (M.), 9, 4, 171, 1904.
29. — und Flamand (Cl.), 10, 40, 3029, 1907.
30. — — 37, 62, 276, 1909.
31. Engler (C.) und Janecke, 10, 9, 1414, 1876.
32. Ernst (C.), 37, 16, 205, 1892.
33. Fileti (M.), 22, 13, 358, 1883.
34. — 22, 13, 378, 1883.
35. Fischer (E.), 10, 19, 1563, 1886.
36. — 1, 236, 126, 1886.
37. Fischer (O.) und German (L.), 10, 16, 710, 1883.
38. Gautier (Cl.) et Hervieux (Ch.), 25, 9, 593, 1907.
39. — et Nogier (Th.), 21, 65, 646, 1908, 2.
40. — — 21, 68, 919, 1910, 1.
41. Gentzen (M.), Inaugural Dissertation, Königsberg i Pr., 1904.
42. Giacosa, 2, 3, 201, 1887.
43. Gnezda, 20, 128, 1584, 1899.
44. Granström (E.), 9, 11, 132, 1908.
45. Grosser (P.), 37, 44, 321, 1905.
46. Herter (C.-A.), 27, 1, 251, 1906.
47. — 27, 4, 101, 1908.
48. — 27, 4, 253, 1908.
49. Hervieux (Ch.), 21, 56, 623, 1904, 1.
50. — 21, 62, 895, 1907, 1.
51. Hinterberger (F.), 1, 71, 70, 1849.
52. Hirschler (A.), 37, 10, 306, 1886.
53. Hopkins (G.) and Cole (S. W.), 28, 27, 418, 1901-1902.
54. — — 28, 29, 451, 1903.
55. Hoppe Seyler (G.), 37, 12, 1, 1888.
56. Jaffé (M.), 5, 70, 72, 1877.
57. — O. Schmiedeberg's Festschrift, 5, *Suppl. Bd*, 299, 1908.
58. Kann (M.) und Tafel (J.), 10, 27, 826, 1894.
59. Konto (K.), 37, 48, 185, 1906.
60. Kühne (W.), 10, 8, 206, 1875.
61. Macfadyen (A.), Nencki (M.) und Sieber (N.), 4, 28, 311, 1891.
62. Maillard (L.-C.), *Thèse de Médecine*, Nancy, 1903.

- 63. Maillard (L.-C.), 24, **21**, 187, 1905.
- 64. — 37, **46**, 515, 1905.
- 65. Mester (Br.), 37, **42**, 130, 1888.
- 66. Nencki (M.), 10, **10**, 1032, 1877.
- 67. — 26, **125**, 97, 1878.
- 68. — 17, **46**, 849, 1878.
- 69. — 26, **128**, 466, 1879.
- 70. — 37, **4**, 371, 1880.
- 71. — 30, **40**, 506, 1889.
- 72. — 10, **28**, 560, 1895.
- 73. — und N. Sieber, 26, **134**, 333, 1882.
- 74. — — 4, **24**, 430, 1888.
- 75. Ossikovszky (J.), 10, **13**, 328, 1880.
- 76. Ott (J.) and Ulman (J.), 35, **4**, 23, 1907.
- 77. Otto (J. G.), 3, **33**, 607, 1884.
- 78. Pauly (H.) und Gundermann (K.), 10, **41**, 3999, 1908.
- 79. Plosz (P.), 37, **8**, 85, 1884.
- 80. Porcher (Ch.), 15, **4**, 852, 1907.
- 81. — 20, **148**, 1210, 1909.
- 82. — 13, **7**, 221, 1909.
- 83. — 23, **60**, 577 et 641, 1909.
- 84. — et Hervieux (Ch.), 20, **138**, 1725, 1904.
- 85. — — 24, **21**, 55, 1905.
- 86. — — 37, **45**, 486, 1905.
- 87. — — 25, **7**, 786 et 815, 1905.
- 88. — — 29, **108**, 2016, 1907.
- 89. Rabuteau, 21, **27**, 260 1875.
- 90. Reichl (E.), 30, **11**, 155, 1890.
- 91. Romburgh (P. v.), 34, **14**, 65, 1895.
- 92. Rosin (H.), 19, **29**, 505, 1889.
- 93. — 5, **123**, 519, 1891.
- 94. Rössler (C.), 18, **22**, 847, 1901.
- 95. Rumpel und Mester, in Rosin 93 P. 554.
- 96. E. Salkowski, 37, **8**, 417, 1883-4.
- 97. — 37, **9**, 23, 1884.
- 98. — 37, **12**, 211, 1888.
- 99. — 11, **202**, 1889.
- 100. — und H., 10, **12**, 648, 1879.
- 101. — — 10, **13**, 189 et 2217, 1880.
- 102. Sasaki Takaoki, 12, **23**, 402, 1910.
- 103. Schmidt (A.), 31, **50**, 721, 1903.
- 104. Schultze und Winterstein, 37, **45**, 38, 1905.
- 105. Secrétan (A.), 6, **55**, 168, 1876.

- 106. Staal, (J. Ph.), 37, 46, 236, 1905.
 - 107. Steensma (F. A.), 37, 47, 25, 1906.
 - 108. Stöckly (Fl.), 26, 132, 17, 1881.
 - 109. Stoehr (C.), 10, 20, 1108, 1887.
 - 110. Stokvis (B. J.), *Handeligen van het 8 Nederlandsch Natuur-en Geneeskundig Congres*, 249, 1901.
 - 111. Tappeiner (H.), 10, 14, 2382, 1881.
 - 112. Udranszky (L. v.), 37 12, 355, 1888.
 - 113. Voisenet, 15, 23, 1198, 1905.
 - 114. Walbaum (H.), 10, 33, 1903, 1900.
 - 115. Weehuizen (F.), 33, 43, 1209, 1906.
 - 116. Winternitz (H.), 37, 16. 460, 1892.
 - 117. Wislicenus und Arnold, 10, 20, 3394, 1887.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	5
PREMIÈRE PARTIE	15
CHAPITRE PREMIER. — Le skatol.	15
CHAPITRE II. — Le skatol dans l'intestin et les fèces . . .	33
CHAPITRE III. — Toxicité du skatol et action générale sur l'organisme	38
CHAPITRE IV. — Réactions spéciales de l'urine et variations de quelques-uns de ses composants consécutives à l'administration de skatol	41
CHAPITRE V. — Le chromogène et la couleur skatolique dans les urines normales ou pathologiques de l'homme et des animaux	49
CHAPITRE VI. — Réactions colorées des urines attribuables au chromogène d'origine skatolique	55
CHAPITRE VII. — Le chromogène skatolique	58
CHAPITRE VIII. — La couleur skatolique	70
CHAPITRE IX. — L'uroroséine	85
DEUXIÈME PARTIE. — Recherches personnelles.	89
CONCLUSIONS	109
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	111

